

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 262

**CHONDRODYSPLASIE, DEFICIT IMMUNITAIRE
ET ATTEINTE PLURIENDOCRINIE
(INSUFFISANCE SURRENALE PERIPHERIQUE,
DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE,
DIABETE SUCRE ET HYPOGONADISME).**

A propos d'une observation personnelle.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Bernard GERARD

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 3 Mai 1948

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-UEST

Année 1977 - N°

**CHONDRODYSPLASIE, DEFICIT IMMUNITAIRE
ET ATTEINTE PLURIENDOCRINIE
(INSUFFISANCE SURRENALE PERIPHERIQUE,
DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE,
DIABETE SUCRE ET HYPOGONADISME).**

A propos d'une observation personnelle.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Bernard GERARD

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 3 Mai 1948

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - 78

CHONDRODYSPLASIE, DEFICIT IMMUNITAIRE
ET ATTEINTE PLURIEUROCRINIE
(INSUFFISANCE SURRENALE PERIPHERIQUE,
DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE,
DIABETE SUCRE ET HYPOGONADISME).

A propos d'une observation personnelle.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 17 Juin 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Bernard GERARD

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 3 Mai 1948

à LYON 6^e (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)

ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX

SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur

Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur : Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

A mon père, à ma mère,

A Charles, à ma sœur,

A Guillemette,

A ma sœur,

A ma mère,

A tous ceux dont la présence m'est chère,

Examineurs de la Thèse :

Président	: Monsieur le Professeur J.M. ROBERT
Assesseurs	: Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID
	Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD
	Monsieur le Professeur F. FREYCON

A mon père disparu, à ma mère,

A Chantal, à ses parents,

A Guillaume,

A ma famille,

A mes amis,

A tous ceux dont la présence m'est chère,

A NOS JUGES

- A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT,

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. La clarté de son enseignement dont nous avons bénéficié, son esprit de chercheur inlassable ont fait notre admiration. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

- A Monsieur le Professeur F. FREYCON,

qui a guidé nos premiers pas dans la pédiatrie, qu'il soit remercié de la bienveillante sollicitude qu'il nous a toujours témoignée et qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux dévouement.

- A Monsieur le Professeur M. DAVID,

qui a bien voulu m'encourager et me conseiller tout au long de ce travail. Qu'il trouve ici la marque de notre gratitude pour l'accueil chaleureux qu'il n'a cessé de nous témoigner, et l'expression de notre respectueuse admiration.

- A Monsieur le Professeur P. GUIBAUD,

Nous avons apprécié la sympathie qu'il nous a toujours manifestée lors de nos rencontres à l'hôpital Debrousse. Nous le remercions pour l'intérêt qu'il porte à notre travail en acceptant d'en prendre connaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

- Monsieur le Professeur TOLOT
- Monsieur le Professeur TOURNIAIRE
- Monsieur le Professeur GILLY
- Monsieur le Professeur BRUN
- Monsieur le Professeur PERRIN-FAYOLLE
- Monsieur le Professeur PLAUCHU

A NOS MAITRES D'INTERNAT,

- Monsieur le Professeur M. JEUNE
Hommage respectueux
- Monsieur le Professeur VIGNON
- Mademoiselle le Docteur BRUNAT
- Monsieur le Professeur LAURAS
- Monsieur le Professeur BRIZARD

Nous tenons également à remercier :

- Madame le Docteur Liliane CRET
- Monsieur le Docteur Gérard SOUILLET

pour l'aide qu'il nous ont apportée dans ce travail.

A Mademoiselle ROUX, aux infirmières et puéricultrices de la Salle MOUISSET
de l'Hôpital DEBROUSSE,

que je remercie pour leur accueil bienveillant et pour l'aide
apportée à la réalisation de ce travail.

ABREVIATIONS UTILISEES

AC	anticorps
ADH	hormone antidiurétique
A.P.H.	antipneumohyaluronidases
A.P.L.	antipneumolysines
A.S.H.	antistreptohyaluronidases
A.S.K.	antistreptokinases
A.S.L.	antistreptolysines
A.S.T.L.	antistaphylolysines
C H H	cartilage - hair - hypoplasia
Con A	concanavaline A
D N F B	dinitrofluorobenzène
D.S.	déviati ^o n standard
G.H.	growth hormone
H G P	hyperglycémie provoquée
I.D.R.	intradermoréaction
I.F.	immunofluorescence
Ig	Immunoglobuline
I S R	insuffisance surrénale
M P S	mucopolysaccharides
N F	numération formule
P H A	phytohémagglutinine
P C	périmètre crânien
Pds	poids
P T	périmètre thoracique
P W M	pokeweed mitogène
S I	segment inférieur
S S	segment supérieur
T R F	thyréotropin - releasing Factor
T S H	thyréostimuline - hormone

I N T R O D U C T I O N

L'association chondrodysplasie - déficit immunitaire est connue mais rare.

Nous avons observé dans le Service du Professeur JEUNE (Clinique Médicale Infantile - Hôpital Debrousse à Lyon) le cas d'un enfant présentant l'association suivante :

- Chondrodysplasie avec nanisme majeur
- Déficit de l'immunité cellulaire
- Atteinte polyendocrinienne (Insuffisance surrénale, déficit en hormone de croissance, diabète sucré, hypogonadisme).

A propos de ce cas, que nous n'avons pu rattacher à aucun syndrome décrit, l'étude des observations de la littérature associant chondrodysplasie à d'autres pathologies a été reprise.

Ce travail comporte donc :

- une étude de l'observation que nous présenterons de façon schématique avant de l'analyser, étant donné son importance ;
- un essai de classification nosologique le plus précis possible, de ce nouveau syndrome.

I

PRESENTATION SCHEMATIQUE

DE L'OBSERVATION

L'enfant HEN... Mohamed est né le 24 mars 1974 à la maternité d'AUBENAS d'un couple de nord-Africains apparentés (cousins au 2^{ème} degré), au terme d'une grossesse non suivie (date des dernières règles non connue) et semble-t-il non troublée.

Accouchement normal, coefficient d'Apgar à 10 à 1 minute : PN 2300 g, T 42,5 cm, PT 34 cm, PC 33,5 cm. Il s'agissait du 2^{ème} enfant de la fratrie, le premier de sexe féminin, ayant alors onze mois et déclaré en bonne santé.

L'enfant est muté de l'hôpital d'Aubenas au CHR du Puy (Service de Mr le Dr ROUCHON) en raison de son faible poids de naissance.

D'emblée, l'aspect de Mohamed frappe par deux ordres de constatations :

- petite taille de l'enfant avec un aspect morphologique tout à fait particulier que nous reprendrons plus loin.
- intensité de la pigmentation plus importante que ne le voudrait l'origine ethnique de l'enfant, pigmentation très marquée au niveau du scrotum, des mamelons, avec présence de petites taches brunes thoraciques.

Les premiers jours sont notés sans problème en dehors d'un ictère survenant au 3^{ème} jour de vie avec bilirubine indirecte ne dépassant pas 140 mg/l. et traitée par Gardenal et lumière bleue ne nécessitant pas d'exsanguinotransfusion.

C'est au dixième jour de vie que les difficultés commencent en effet :

le 3 avril (J 10) l'enfant laisse des fonds importants 20 à 30 g Par biberon alors que l'alimentation comporte 6 repas de 80 g de lait S.M.A.

le 5 avril (J 12) il présente des vomissements abondants avec perte de poids de 5 % du poids corporel, état de déshydratation confirmé par les données du ionogramme sanguin qui montre une natrémie à 128, chlorémie 92, kaliémie 8 mEq, glycémie à 0,48, protéinémie : 83 g/l., urée 0,76 SANS acidose. L'enfant reçoit alors une perfusion de sérum glucosé et de salé hypertonique en même temps que sont collectées les urines de 24 h qui montrent une fuite sodée de 57 mEq/l. pour une diurèse de 24 h de 90 ml, soit 6 mEq/24 h.

à partir du 7 avril, l'alimentation est exclusivement parentérale comprenant outre l'apport glucidique nécessaire un apport de 0,5 g de NaCl/kg de poids/24 h.

Malgré cet apport important de sel, la natrémie reste basse (associée à une hyperkaliémie) orientant bien vers la fuite sodée.

La fuite sodée, l'hypoglycémie, l'absence de signe d'androgénisation (pas de macrogénitosomie, absence d'avance de l'âge osseux), la présence de mélanodermie font évoquer d'emblée à Mr ROUCHON une insuffisance surrénale qui décide la mutation de l'enfant à l'hôpital Debrousse à LYON. L'enfant est donc admis dans le service de Mr le Pr BETHENOD, tout d'abord dans l'unité de soins intensifs (U4) puis dans le centre de prématurés (U3) ; puis sera transféré dans le service de Mr le Professeur JEUNE, où nous avons fait sa connaissance.

Le tableau clinique peut se décomposer en quatre rubriques :

- 1° - l'aspect morphologique : c'est l'élément le plus frappant quand on observe cet enfant qui présente à la fois un nanisme majeur et une obésité ;

- 2° - l'insuffisance surrénale : c'est elle qui mit la vie de l'enfant en jeu dès les premiers jours ;
- 3° - le déficit immunitaire : qui marqua l'année 1975.
- 4° - les autres éléments cliniques comprenant :
 - . les signes endocriniens associés,
 - . les signes rénaux,
 - . le développement psycho-moteur de l'enfant.

I - L'ASPECT MORPHOLOGIQUE

- Le nanisme est majeur (à - 10 DS actuellement à l'âge de 36 mois), il existe dès la naissance et ne fera que s'accroître avec l'âge. (cf. courbe de croissance, tableau n° 1 - page).
- Il s'accompagne d'une obésité avec augmentation du panicule adipeux donnant à l'enfant un aspect boudiné rappelant "le bonhomme MICHELIN", le poids est en effet à + 3 DS/Taille.
- Il s'agit d'un nanisme portant sur les membres, comme le montre l'étude des différentes mensurations, mais tendant ces derniers mois à devenir plus harmonieux (diminution du rapport segment supérieur/segment inférieur).

Age	12 mois	19 mois	36 mois
Taille	52,5 cm (- 9 DS)	56,5 cm (- 9,6 DS)	65,5 cm (- 10 DS)
Poids	5 kg (- 5 DS)	5,250 kg (- 4,8 DS)	6,850 kg (- 6 DS)
PC	39,5 cm (- 6 DS)	40,5 cm (- 6 DS)	42,5 cm (- 6 DS)
PT	35,5 cm (- 6 DS)	37 cm (- 6 DS)	38,5 cm (- 6 DS)
PC/PT	1,08 (Nal 0,99)	1,09 (Nal 0,98)	1,03 (Nal 0,96)
SS	36 cm	37,25 cm	38,5 cm
SI	16,5 cm	19,25 cm	27
SS/SI	2,15 (Nal 1,7)	1,93 (Nal 1,6)	1,42 (Nal 1,45)
Envergure			58 cm
E/T			0,88

- L'étude morphologique *du faciès* ne montre pas d'anomalie très caractéristique :
les cheveux très abondants à la naissance sont actuellement très clairsemés présentant des anomalies microscopiques à type de trouble de répartition de la pigmentation.

On peut retenir l'existence :

- . de bosses frontales,
- . d'un strabisme convergent de l'oeil gauche avec microphthalmie et sclérotiques bleutés,
- . d'anomalie dentaire de type hypoplasie de l'émail,
- . d'une ensellure nasale.

Par contre absence d'anomalie palatine ou d'anomalie des oreilles et du menton.

- Le cou est court et trapu implanté sur un thorax d'aspect normal.
- L'abdomen présente de nombreux bourrelets, les OGE de type masculin sont très hypotrophiques (petite verge < 1 cm de longueur, scrotum hypoplasique, testicules de taille de grain de riz) et pigmentés.

- *Les membres* sont courts, boudinés, présentant de nombreuses brides rendant difficile à la première inspection, la localisation des différentes articulations. le tissu adipeux est très important, les muscles ne sont pas perçus à la palpation profonde, la peau est fine sans coloration anormale, l'ensemble donnant aux membres une hyperlaxité considérable.
- *Les extrémités* des membres sont courtes avec un aspect de lymphoedème, au niveau de la main le pouce présente une implantation haute en position d'adduction. Les dermatoglyphes présentent quelques anomalies non spécifiques. Les ongles des doigts sont bombés en verre de montre alors que ceux des orteils sont très hypoplasiques.

L'ensemble de ces anomalies ont bien sûr conduit à un bilan radiologique du squelette objectivant une chondrodystrophie.

II - L'INSUFFISANCE SURRENALE

C'est elle qui s'exprime en premier chez l'enfant. En effet à son arrivée à l'hôpital Debrousse, malgré la thérapeutique déjà prescrite l'état de celui-ci est dramatique associant une perte de poids de 15 % s'accompagnant d'un état de déshydratation clinique, d'un état neurologique inquiétant avec hypotonie globale, absence de réactivité, réflexes archaïques tous absents, faible mobilité, pouce en adduction. Absence de signe de collapsus cardio-vasculaire cependant.

Les examens pratiqués à l'entrée confirment le diagnostic d'ISR déjà suspecté cliniquement en effet :

1° - sur le plan ionique :

- Syndrome de perte de sel confirmé avec :
 - . natrémie abaissée oscillant entre 131 et 139 mEq/litre (moyenne de 134,5 le 1er mois).
 - . natriurie oscillant de 11 mEq à 35 mEq/24 h avec rapport Na/K^+ urinaire supérieur à 5 pour une diurèse de 200 cc, l'apport osé ayant été porté rapidement à 1 g/kg/24 h soit 35 mEq/24 h.
- Hyperkaliémie constante avec kaliémie en permanence supérieure à 5 mEq/l.
- Habituellement glycémies subnormales.

2° - en ce qui concerne le bilan hormonal :

L'ensemble des résultats est colligé dans le tableau 35 bis.

De l'étude de ce tableau, il ressort :

- Taux de corticoïdes urinaires initiaux à la limite inférieure de la normale.
- Cortisol plasmatique et urinaires effondrés mais non nuls.

Hôpital: _____

Service: _____ Médecin: _____

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM: H.Prénom: Mohamed Sexe: ♂Date de Naissance: 24 03 74

N° du Dossier: _____

kg

20

19

18

17

16

15

14

13

12

11

10

9

8

7

6

5

4

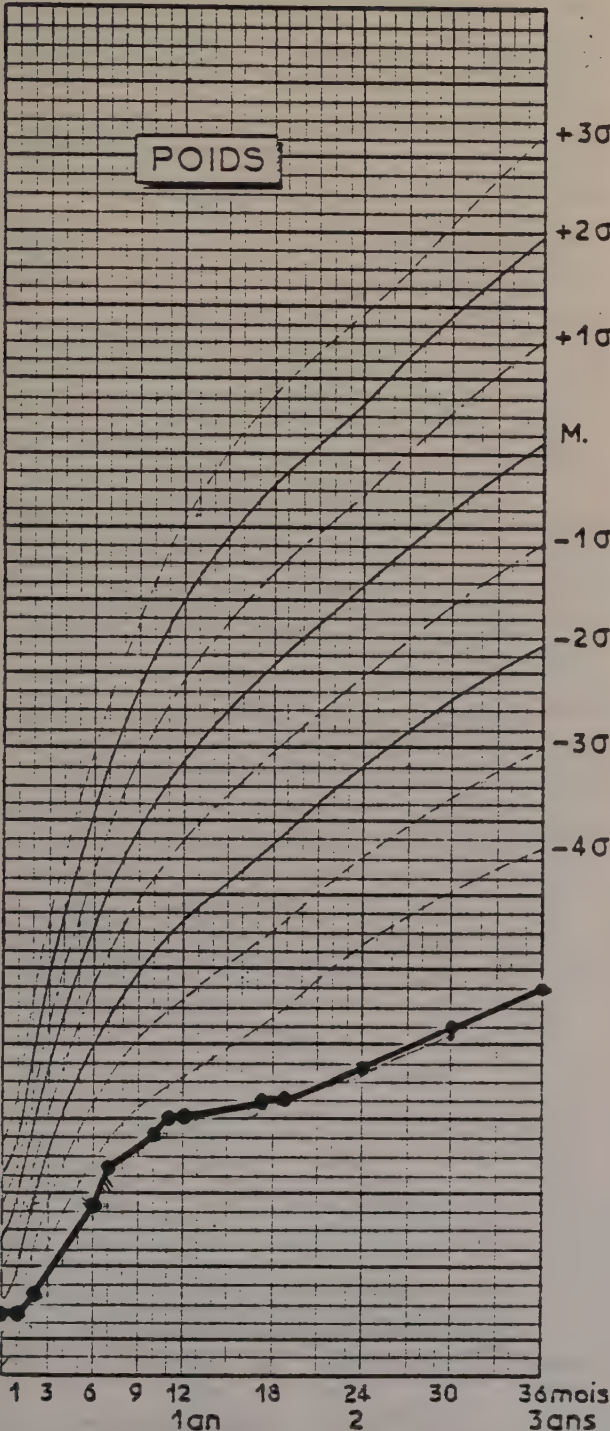
3

2

POIDS

+3 σ +2 σ +1 σ

M.

-1 σ -2 σ -3 σ -4 σ 

cm

105

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

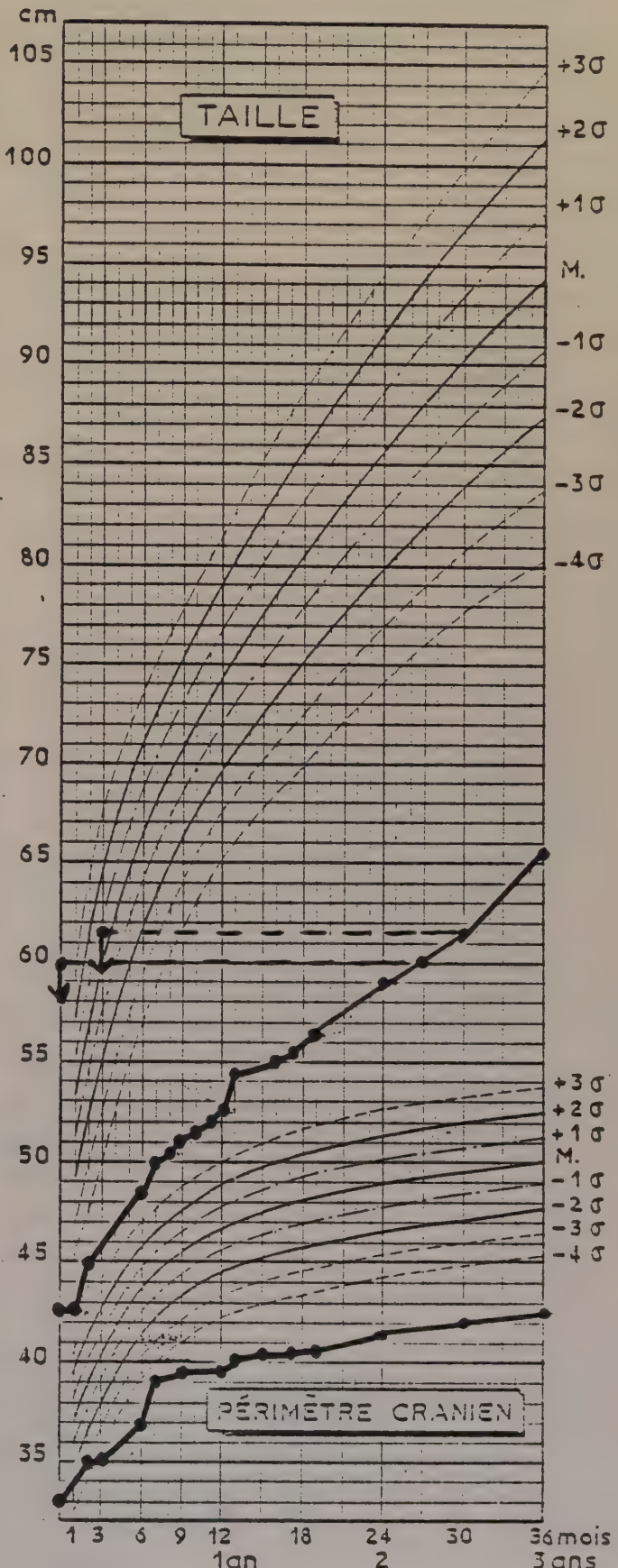
40

35

TAILLE

+3 σ +2 σ +1 σ

M.

-1 σ -2 σ -3 σ -4 σ 

Hôpital: _____

Service: _____ Médecin: _____

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE 1 MOIS A 3 ANS

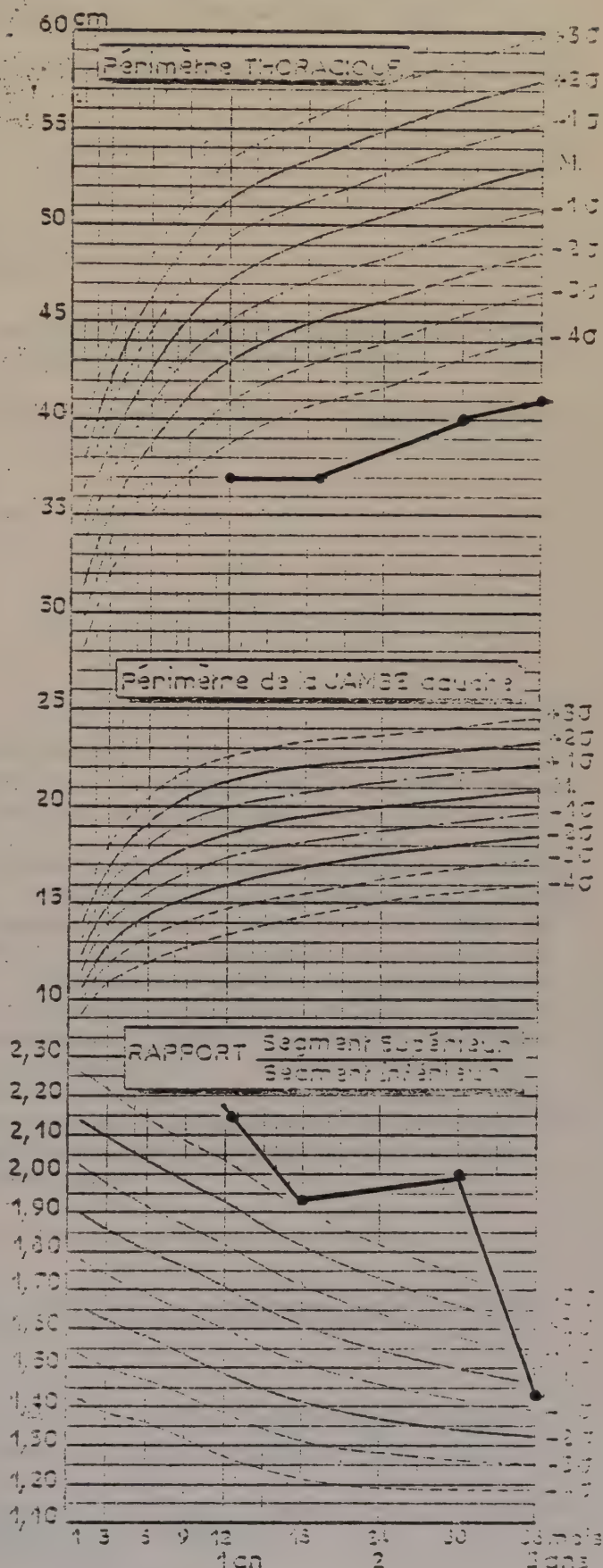
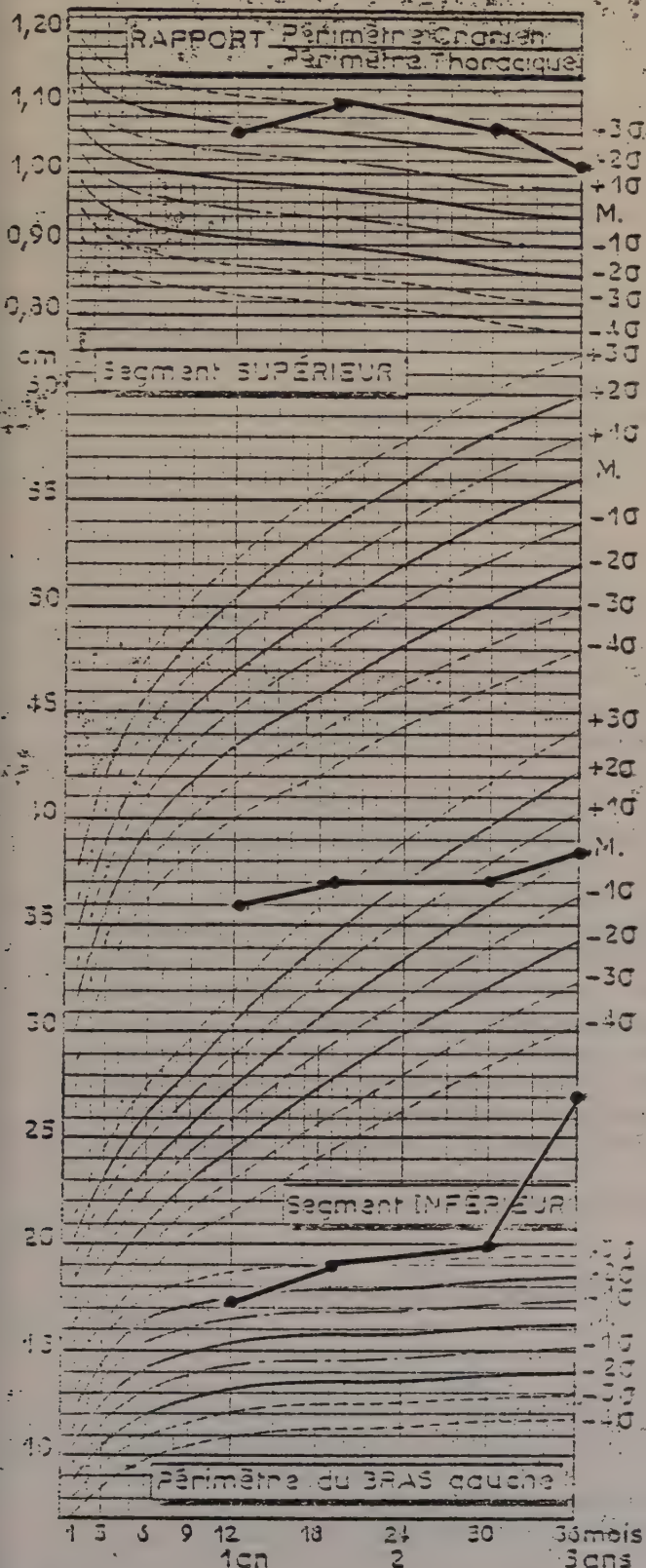
NOM: **H.**

Prénom: **MOHAMED**

Sexe: ☒ M.

Date de Naissance: **24.03.74**

N° du Dossier: _____



- ACTH plasmatique très élevé, taux 2985, normal : 100.
- Résultat de 17 OH progestérone, testostérone, DHA normaux pour l'âge.

L'ensemble de ces résultats permet de retenir le Diagnostic d'ISR d'origine périphérique.

III - LES EPISODES INFECTIEUX A REPETITION

Ils marqueront l'évolution clinique de l'enfant de son 9ème mois jusqu'à 20 mois, âge depuis lequel il n'y a plus eu d'infection sévère.

Les différentes infections contractées par l'enfant sont groupables en 4 rubriques :

- infections pulmonaires
- infection de la sphère ORL
- candidoses buccales
- infection urinaire

A - LES INFECTIONS PULMONAIRES

Aucun épisode infectieux notoire jusqu'à l'âge de 8 mois où l'enfant présente quelques poussées fébriles mises sur le compte d'otites purulentes (paracentèse) nécessitant une antibiothérapie (Ampicilline).

Le tableau infectieux sévère débute le 2 janvier 1975 alors que l'antibiothérapie (Ampicilline) dure depuis 3 semaines, l'enfant présente alors un tableau infectieux pulmonaire grave s'accompagnant d'une altération de l'état général, hyperthermie, insuffisance surrénale clinique et signes de détresse respiratoire avec râles bulleux bilatéraux. L'hémogramme révèle une polynucléose avec 23 600 globules blancs dont 69 % de polynucléaires neutrophiles, hyperlymphocytose qui sera transitoire. La radiographie pulmonaire objective une opacité des deux sommets avec prédominance dans l'apex droit de type condensation dense, homogène, à bord inférieur rectiligne oblique en bas et en dedans évoquant une atelectasie mais SANS pincement costal ni déplacement médiastinal. L'évolution de ces signes radiologiques sera lente. Le nettoyage ne sera complet qu'au mois d'octobre 1975 soit 10 mois plus tard.

Il n'existe pas d'image thymique sur les clichés pulmonaires.

* Cet état infectieux pulmonaire a conduit à la thérapeutique prolongée suivante :

- Antibiothérapie
- associant la CEPHALOTINE (KEFLIN*) à la dose de 100 mg/kg/jour à la GENTAMYCINE (GENTALLINE) à la dose de 2 mg/kg/jour par voie parentérale à partir du 2 janvier 1975.
- suspension de la Gentalline devant l'apparition d'une hématurie macroscopique le 11 janvier, transitoire, mais récidivante le 9.2.75.

. thérapeutique orale à partir du 16 janvier sous forme de CEPHALEXINE (KEFORAL*) puis AMPICILLINE du 15 février jusqu'à la fin du mois de mai à la dose de 100 mg/kg/jour (TOTAPEN puis CLAMOXYL).

- Corticothérapie supplémentaire par SOLUMEDROL puis CORTANCYL du 13 au 29 janvier à la posologie de 2 mg/kg.

- Traitement antifongique par FANSIDAR et FOLDINE du 14 au 28 février arrêté au vue de prélèvements bactériologiques négatifs.

* Conjointement à cette thérapeutique de nombreuses investigations furent pratiquées :

- 2 tests de la sueur normaux.
- Recherche de bacilles de Koch et de pneumocystis carinii négatives.
- Bronchoscopie normale.
- Bilan immunitaire enfin objectivant un déficit immunitaire cellulaire partiel.

B - LES AUTRES INFECTIONS

Ce furent :

- des otites à répétitions sans particularité.
- une candidose buccale volontiers récidivante : elle est facilement traitée par soins locaux et antifongiques par voie générale.
- Infection urinaire suspectée sur l'existence d'une hyperthermie avec trois comptes de germes pathologiques : cependant la leucocyturie est normale. L'examen bactériologique montre des Klebsiella, proteus de tous types, et Escherichia Coli. Les infections sont traitées par Céphalosporine puis Ampicilline pendant 7 semaines. l'UIV et la cystographie n'objectivent ni anomalie des voies urinaires, ni reflux vésico urétéral.
- Episodes de diarrhées dûs à différents germes et traités par simple régime.

IV - LES AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES ASSOCIEES

A - MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES

1° - Existence d'un état prédiabétique

Dès l'âge de 16 mois l'enfant présente en effet à différentes reprises des glycosuries par 24 h oscillant entre 0,05 et 0,65 g/24 h sans polyurie.

La glycémie à jeun est entre 0,45 et 0,65 mais s'élève jusqu'à 2,5 g après un simple repas ou une injection de Cortisone.

Cet ensemble a conduit à pratiquer des investigations complémentaires objectivant l'existence d'un état prédiabétique.

2° - Existence d'un hypogénitalisme

(testicules de petite taille associés à un micropenis et à une hypoplasie scro-
tale).

B - MANIFESTATIONS RENALES ET URINAIRES

se répartissant en 2 groupes :

- Manifestations d'ordre clinique :

- . épisodes d'hématuries transitoires.
Le compte d'Addis étant trouvé normal à différentes reprises entre les hématuries.
- . infections urinaires.

- Manifestations d'ordre radiologique :

avec existence de calcification notée pour la 1ère fois à l'âge de 19 mois se projetant au niveau des pyélons moyen et inférieur droit sur l'IUV qui ne comporte par ailleurs aucune anomalie.

Calcification qu'on rattache volontiers à une lithiase rénale d'autant que l'enfant a présenté deux hématuries.

La valeur fonctionnelle rénale est normale et la recherche d'étiologie lithiasique négative.

C - L'EVEIL PSYCHO-MOTEUR

* Difficile à apprécier compte tenu des éléments aggravant le retard psychomoteur à savoir :

- l'hypotonie extrême de l'enfant
- la gravité de l'ISR et des épisodes infectieux qui ont confiné l'enfant au lit pendant très longtemps.
- l'absence complète de milieu familial : puisque l'enfant est hospitalisé depuis sa naissance et malgré l'attachement et le maternage qui lui sont prodigués, il présente un retard psychomoteur.

* Ce retard est essentiellement moteur comme le montre le tableau des acquisitions :

- à 3 mois :
suit des yeux, gazouille, sourit, tient mal sa tête.
- à 7 mois :
ne tient pas du tout assis mais tient bien sa tête, sur le dos fait quelques mouvements pour enlever le drap sur la tête ; prend l'objet et regarde avec intérêt le deuxième objet qu'on lui tend ; rit et vocalise en tenant un jouet (QD # 70).
- à 18 mois :
tient assis un court instant, s'intéresse aux jeux éducatifs.

- à 24 mois :

tient assis en permanence, debout avec appui, se déplace sur son pot de toilette, connaît les différentes parties de son corps, dit "Mama", tourne les pages d'un livre.

- à 3 ans :

début de la marche avec aide et appareillage, connaît bien le nom des personnes qui l'entourent quand on les lui nomme, crayonne, connaît son prénom, reconnaît distinctement ses parents.

° °
°

Après avoir présenté l'observation clinique de MOHAMED, nous nous proposons d'analyser point par point les différents éléments qui la composent.

II

ETUDE ANALYTIQUE

DE L'OBSERVATION

L'ANALYSE DE LA SEMEIOLOGIE DU MALADE -

Le plan de notre étude sera le suivant :

I - LA CHONDRODYSPLASIE

- Etude radiologique
- Etude biologique suscitée.

II - ETUDE DU DEFICIT IMMUNITAIRE

- Les méthodes utilisées et les résultats obtenus
- permettant de retenir :
 - . une fonction immunitaire humorale normale
 - . un déficit de l'immunité cellulaire.

III - ETUDE ENDOCRINIENNE et METABOLIQUE

- fonction surrénale
- fonction gonadique
- pancréas endocrine et métabolisme glucidique
- fonction thyroïdienne
- hormone de croissance
- parathormone.

IV - AUTRES EXAMENS ENVISAGES

- fonction rénale et bilan lithiasique
- recherche des maladies innées du métabolisme.
- bilan neurologique.

V - ETUDE GENETIQUE



Photo n° 1 - Mohamed à 2 ans à côté
d'un enfant du même âge
et de taille normale.



Photo n° 2 - Mohamed à 18 mois

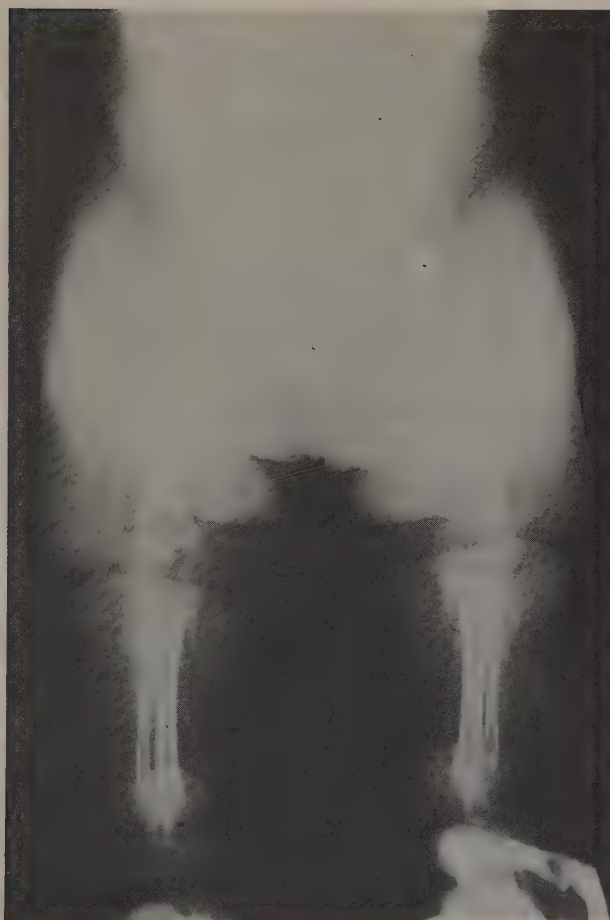


Photo n° 3 - Radiographie des membres
inférieurs à l'âge de 10 mois

I - LA CHONDRODYSPLASIE

A - ETUDE RADIOLOGIQUE

Le caractère essentiel de cette chondrodysplasie dont nous allons essayer de préciser les éléments est représenté par l'ostéoporose qui intéresse tout le système osseux :

os longs dans leur totalité (diaphyse, métaphyse, épiphyse) et qui présentent outre l'ostéoporose, un aspect gracile diffus ;
os plats
et os courts.

L'ensemble des signes décrits sont présents dès la naissance et ne connaîtront que peu d'évolution hormis au niveau des membres inférieurs et du bassin.

1° - Le crâne ne présente pas de grandes particularités

de forme normale, angle basal normal, selle turcique normale.

2° - Au niveau des membres supérieurs

les os sont courts, graciles, de proportion correcte, non trapus, faiblement minéralisés : la densité osseuse étant la même que celle des muscles qui les entourent, la corticale osseuse étant réduite à un demi-millimètre cerclant tout le squelette osseux.

L'élément essentiel est représenté par l'*hyperclarté majeure des métaphyses* au sein desquelles on distingue quelques stries longitudinales d'apposition calcique, les métaphyses ne présentant pas de déformation tout au plus peut-on retenir un aspect en massue.

Les diaphyses des os longs des membres supérieurs présentent par ailleurs une discrète incurvation à concavité interne.

Les phalanges sont sans grande particularité en dehors de leur aspect cerclé en rapport avec l'ostéoporose de la zone médullaire des os.

3° - Au niveau des membres inférieurs

* *C'est au niveau des fémurs que siègent les principales anomalies :*

- le col fémoral en coxa-volga forme un bec d'oiseau dirigé horizontalement vers la branche ischio-pubienne.
- les métaphyses supérieures sont constituées de tissu osseux peu dense avec hyperclarté radiologique.

- les diaphyses présentent une incurvation à concavité interne. Elles sont renflées au niveau de leur tiers inférieur comme si paradoxalement la croissance de l'os était plus importante à ce niveau, avec un défaut de la trabéculatation.
- les métaphyses inférieures sont de clarté subnormale et présentent une morphologie curieuse en accent circonflexe avec un bec interne important, où vient s'encaster le noyau fémoral inférieur qui présente un aspect peigné.

** Au niveau des jambes :*

- aspect en baguette de tambour du péroné.
- le tibia présente également une discrète incurvation avec un bec métaphysaire interne et une métaphyse en forme d'accent circonflexe renversé.
- la trame osseuse des os est très claire.

** Au niveau des os des chevilles et des pieds :*

- astragale et calcaneum sont actuellement présents avec un aspect très trabéculé en nid d'abeilles.
- les métatarsiens sont sans particularité, en dehors de l'ostéoporose.

4° - Le rachis ne présente pas d'anomalie notoire

en particulier :

- aspect normal de la statique vertébrale.
- absence de malformation vertébrale avec disques normaux, écartement interpediculaire normal, absence de bec antérieur au niveau des corps vertébraux et vertèbres de taille bien proportionnée.

On peut cependant noter :

- un bord supérieur des vertèbres L₁ L₂ L₃ ondulé.
- une lombalisation de S₁.
- une ostéoporose importante avec cerne périphérique.
- un aspect discrètement ovoïde des dernières vertèbres dorsales et des premières lombaires sur des clichés récents.

5° - Le bassin

présente des ailes iliaques arrondies peu développées avec horizontalisation du toit du cotyle.

6° - Les côtes

normales à la naissance en particulier absence de renflement antérieur, extrémités antérieures non concaves, absence d'anomalie de nombre ont tendance à se modifier avec un aspect de renflement antérieur.

Os	Age d'apparition normal en mois	Age de l'enfant en mois											
		N	1	3	6	9	12	18	24	26	30	33	36
<u>Poignet :</u>													
- grand os	6,0				0	0	0	0	0	0			
- os crochu	9,0				0	0	0	0	0	0			
- tête radiale inf.	13,2 ± 5,4												
- Tête P ₁ 3è	15,0 ± 4,2												
- Tête P ₁ 2è	16,1 ± 4,3												
- Tête P ₁ 4è	16,6 ± 4,9												
- Tête Meta 2è	18,0 ± 5,5												
<u>Coude :</u>													
- condyle externe	24												
<u>Epaule</u>													
- Tête humérus	1		0	0	0	0	0	0	0	0			
- grosse tubérosité humérus	13 - 15												
<u>Hanche :</u>													
- tête fémorale	3 - 6												
<u>Genou :</u>													
- épiphyse fémur	naissance	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- épiphyse tibia	naissance	0		0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
- tête péroné	48												
<u>Pied :</u>													
- astragale	naissance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- calcanéum	naissance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- cuboïde	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
- épiphyse inf. tibia	4			0	0	0	0	0	0	0	0	+	
- 3è cunéiforme	5				0	0	0	0	0	0	0	0	
- épiphyse inf. péroné	13 - 15												
- 1er cunéiforme	28												

Tableau I - AGE OSSEUX ETABLI SELON L'ATLAS DE GREULICH ET PYLE.

B - EVOLUTION DE L'AGE OSSEUX

L'âge osseux de l'enfant est comme le montre le tableau évolutif récapitulatif considérablement en retard par rapport à l'âge chronologique.

Ramené à l'âge taille on assiste à un rattrapage de l'âge osseux qui devient égal à l'âge taille au 30^e mois pour le dépasser, ceci étant en rapport avec la mise en appui de l'enfant. Il faut bien noter que si cette accélération existe au niveau des membres inférieurs, l'enfant ne présente encore aucun point d'ossification du poignet à l'âge de 3 ans.

C - LES DONNEES DE LA BIOLOGIE

1° - Le bilan phosphocalcique

a toujours été trouvé normal chez cet enfant.

- sur le plan sanguin :

Calcémie, phosphorémie, magnésémie et phosphatases alcalines sont normales.

- les calciuries trouvées initialement modérément élevées (4 à 8,4 mg (kg/24 h) ont toujours été retrouvées normales par la suite (< 2 mg/kg/24 h) ainsi que les phosphaturies.

A n n é e s	1974				1975					1976
	16.5	21.5	8.11	10.11	20.10	21.10	24.10	22.10	24.11	3.7
Ca (mg/kg/24 h)	4	8,4	6	5,2	< 1	< 1	1,4	1,5	2	1,5
Mg (mg/kg/24 h)	2,5	4,6	2	1,3	1,5	1	0,8	1,1	< 2	< 1
P (mg/kg/24 h)	25	38	20	15	50	20	20	15	40	10
Diurèse (ml)	200	250	150	140	200	100	100	100	150	200

2° - Le dosage de parathormone est actuellement en cours

3° - Recherche d'une maladie de surcharge

* *L'élimination urinaire des mucopolysaccharides est normale.*

Les examens ont été effectués au laboratoire de Biochimie de Mr le Pr. Creysse à l'hôpital E. Herriot à Lyon et au laboratoire d'analyses médicales de Mr le Pr REVOL à l'hôpital Henri Gabriel à St Genis-Laval.

Leurs résultats sont exposés ci-dessous :

Laboratoire de Biochimie de Mr le Pr Creyssel :

	15.4.74	16.10.74	25.4.75	29.1.76
Dosage des MPS	30	20	25	30
Dosage de Créatinine	360	152	260	136
<u>M P S</u>				
Créatinine	0,08	0,13	0,09	0,22
Résultat :	normal	normal	normal	normal

Laboratoire de Mr le Pr Revol :

Méthode de DIFARANTE et RICHE

21.4.75 Elimination de 0,68 mg/24 h ($N^{al} = 0,5 \text{ à } 5 \text{ mg/24 h}$).

** Le dosage des HYDROLASES ACIDES :*

effectué au laboratoire d'enzymologie de Mr le Pr COTTE à l'hôpital Debrousse, sur le sérum, les leucocytes et les fibroblastes du malade a été trouvé normal il a porté sur les enzymes suivants :

- Beta glucosidase
- Beta galactosidase
- Alpha D mannosidase
- Alpha L fucosidase
- Hexosaminidases
- Beta glucuronidase
- Arylsulfatase A.
- Alpha D galactosidase.

4° - Bilan lipidique

- lipémie, cholestérolémie, triglycéridémies ont été trouvées normales à plusieurs reprises.
- les phospholipides ont été trouvés à 2,75 et 2,77 g/l, soit un peu augmentés.
- l'électrophorèse des lipoprotéines ne permet pas de retenir d'anomalie spécifique :

	pré α	α	pré β	β	Interprétation
taux normal en %	5 à 12	8 à 16	0 à 10	60 à 80	
24.3.1974	7	21	18	54	augmentation des pré β
23.10.74	3	17	24	56	↑ pré β, ↑ β, ↑ pré α

5° - Caryotype normal 46 XY

D - EN CONCLUSION

Les éléments essentiels qui caractérisent cette chondrodysplasie sont les suivants :

- Présence de tous les signes radiologiques et cliniques dès la naissance, en particulier nanisme majeur (- 5 DS à la naissance).
- Ostéoporose diffuse intéressant tant le squelette avec aspect gracile des os longs.
- Hyperclarté des métaphyses qui présente pour certaines des images en bec.
Métaphyses inférieures du fémur en forme d'accent circonflexe.
- Col fémoral en coxa-volga avec horizontalisation du toit du cotyle.
- Retard considérable de l'âge osseux.
- Absence d'anomalie majeure au niveau du rachis.

II - LE DEFICIT IMMUNITAIRE

Nous ne reviendrons pas sur les différents types d'infections présentées par l'enfant, et analysées dans le tableau clinique.

Notre étude portera ici sur :

- d'une part, la nature des agents infectieux
- d'autre part, le bilan immunitaire proprement dit.

A - LES AGENTS INFECTIEUX

Nous avons pratiqué l'étude des différents germes lors des prélèvements bactériologiques, souvent systématiques, effectués chez notre malade. Les germes considérés sont le plus souvent un simple portage sans manifestation clinique. Les analyses ont été faites pour la plupart par le laboratoire de bactériologie de l'hôpital Debrousse. Les résultats sont regroupés dans un tableau ci-joint.

De l'analyse de ce tableau il ressort la fréquence du Klebsiella, de l'E Coli et des proteus, germes rencontrés dans les déficits immunitaires. Les levures n'ont été isolées que trois fois.

Aucun isolement de virus n'a été positif, mais il faut dire que les prélèvements ont été peu nombreux (3) (nez - gorge - selles).

GERMES OBSERVES PAR LE LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE, DE LA NAISSANCE A LA FIN DE L'ANNEE 1975 (21ème mois)

140 germes différents :

- Klebsiella : 27 (19,28 %)
- E Coli de tous types : 25 (17,85 %)
- Proteus de tous types : 16 (11,42 %)
- Entérocoques non hémolytiques : 9 (6,42 %)
- " hémolytiques : 5 (3,57 %)
- Pyocyaniques : 6 (4,28 %)
- Levures : 3 (2,14 %)
- Divers : 59 (42 %)

Aucun prélèvement n'a permis d'isolement de virus.

B - ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE

Elle repose sur l'analyse :

1° - des médiateurs humoraux de l'immunité humorale : les immunoglobulines comprenant 2 ordres d'examen :

- Examens statiques : dosage pondéral des immunoglobulines ;
 - Examens dynamiques : étude de la réponse en anticorps de l'organisme aux différents types d'antigènes :

- . Antigènes naturels : Allohémagglutinine
- . Antigènes acquis :
 soit lors d'infection microbienne, virale ou parasitaire ;
 soit lors de vaccinations.

2° - étude des médiateurs cellulaires de l'immunité humorale.

1° - Etude des immunoglobulines

a/ Dosage pondéral des immunoglobulines

* *Méthodes employées :*

L'étude de l'électrophorèse de zone est une méthode imprécise, elle doit être complétée par une immunoélectrophorèse ou un dosage pondéral des immunoglobulines. L'étude des immunoglobulines a été effectuée par :

- le laboratoire d'enzymologie de l'hôpital Debrousse (Pr COTTE) pour le dosage des IgG, IgA, IgM ;

- le laboratoire de biochimie médicale de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon (Pr CREYSSEL), pour les IgG, IgA, IgM, IgD ;

- le laboratoire de l'Institut Pasteur à Lyon, service des radioéléments pour le dosage des IgE (Technique R.I.S.T. Radio immuno sorben test).

- le laboratoire de biochimie médical de l'hôpital E. Herriot (Pr CREYSSEL) pour les immunoélectrophorèses.

Le dosage des IgG, IgA, IgM, IgD sont effectuées par immunodiffusion radiale selon la technique de MANCINI. L'immunoglobuline à doser est étudiée par rapport à un sérum témoin. Elle est déposée sur une plaque de gélose où est incorporé un antisérum spécifique contrôlé par rapport à des standards internationaux. Le diamètre de cercle de précipitations est fonction de la teneur du sérum malade en Ig testée. La lecture se fait par comparaison avec une courbe d'étalonnage.

* *Les résultats obtenus :*

reportés dans le tableau n° 2 montrent l'absence de déficit pondéral en immunoglobuline.

Dates	13.2.75	18.3.75	15.4.75	15.5.75	30.9.75	26.2.75	25.10.76	25.10.76
Age	11 mois	13 m.	14 m.	15 m.	19 m.	23 m.	31 m.	31 m.
IgG	472	360	390	490	450	990	900	723
IgM	101	42	52	65	55	86	68	57
IgA	48	46	49	50	72	72	98	77
IgE			< 25				26	

en
mg/100 ml

DOSAGE PONDERAL DES IMMUNOGLOBULINES DE MOHAMED

Age	1 an			18 mois	2 ans	3 ans
IgG	350 - 1180			350 - 1180	520 - 1080	520 - 1080
IgM	36 - 104			36 - 104	72 - 160	72 - 160
IgA	36 - 165			36 - 165	36 - 165	36 - 165
IgE						

NORMES DU LABORATOIRE

Tableau 2 - Immunité.

b/ La réponse des Anticorps

Cette étude comporte :

- la recherche des Allohémagglutinines ;
- le dosage des anticorps après vaccinations
- la recherche des anticorps microbiens ;
- la recherche des anticorps irréguliers ;

* *La recherche des Allohémagglutinines*

- le groupe sanguin de l'enfant est O Rhésus positif (méthode de Beth - Vincent et Simonin)
- le dosage des Allohémagglutinines montre l'absence d'anti B à peu près jusqu'à l'âge de 3 ans.

	14.4.75	20.5.75	1.10.75	2.77	
Anti A ₁	1/32	1/32	1/32	1/32	1/64
Anti B	0	0	0	1/16	1/2
Anti O	0	0	0	0	0

* *Les vaccinations*

Nous n'avons utilisé bien sûr que des vaccins faits à partir de virus tués, en utilisant :

- . D T Polio injectable
- . Coqueluvax

Les résultats obtenus sont répartis sur les tableaux 3 et 4 ; le dosage des anticorps a été effectué au Laboratoire PASTEUR de Lyon.

La réponse immunitaire aux vaccinations de vaccins tués est normale (à l'exception de la vaccination anticoquelucheuse).

* *La recherche des anticorps antimicrobiens*

Ces résultats sont reportés dans le tableau n° 4 et permettent de retenir :

- l'absence d'immunité humorale vis-à-vis du streptocoque et du pneumocoque.

Mais ces deux germes n'ont pas été mis en évidence avant le dosage des anticorps.

- présence d'anticorps anti gram négatif et d'anticorps aux antigènes métaboliques du Candida Albicans. Les germes ayant été isolés auparavant par la bactériologie.

Calendrier des vaccinations

Antidiphtérique	25.4.75	25.5.75	2.7.75	15.3.77
Antitétanique	25.4.75	25.5.75	2.7.75	15.3.77
Anticoquelucheux			10.10.75	14.11.75
Antipolio injectable	25.4.75	25.5.75	2.7.75	15.3.77
				15.3.75

Les anticorps obtenus

A.C. antidiphtériques UI. antitoxine/ml	14.5.75	3.5.75	17.5.75	20.6.75	18.7.75	9.10.75	4.11.75	15.3.77	30.3.77
	0,01	0,01	0,01	Q I	1	0,06	4	0,12	8
A.C. antitétaniques UI. antitoxine/ml	0,1	0,2	0,1	0,5	0,2	0,2	1	0,2	8
A.C. antipolio I	< 8	< 8	< 8	8	128	128	128	16	64
antipolio II	< 8	16	16	128	1024	1024	8192	128	1024
antipolio III	< 8	< 8	< 8	< 8	128	128	128	16	32
A.C. anticoqueluche						< 8	< 8	< 8	64

Tableau n° 3 - Immunité.

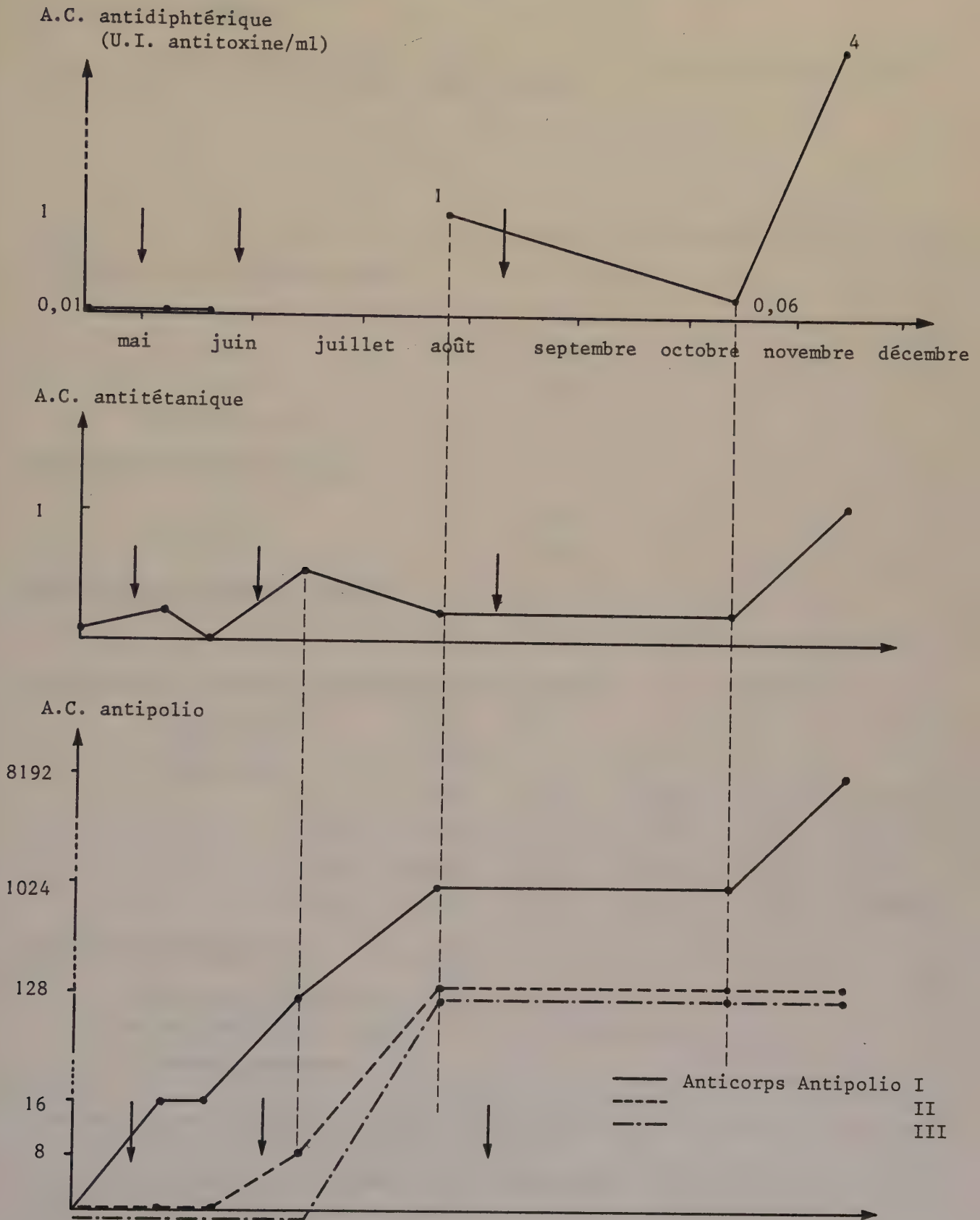


Tableau n° 4 - Immunité.

* La recherche d'anticorps surrénaux

s'est avérée négative.

Il n'y a ni A.C. anti surrénalien, ni A.C. anti-testiculaire, ni A.C. anti spermatozoïde, ni A.C. anti muscles striés.

<u>Anticorps anti streptococciques</u>	6.12.75
A.S.L.	< 50
A.S.K.	Normal
A.S.H.	< 5000
antiprotéine M	
<u>Anticorps antipneumococciques</u>	21.4.75
A.P.L.	< 0,2
A.P.H.	< 0,2
<u>Anticorps antistaphylococciques</u>	
A.S.T.L.	< 0,5
<u>Recherche et titrage des agglutinines anti gram</u> -	20.5.75
- E Coli 10536 : 1/256	
- Proteus 411 : 1/256	
- Pyocyanique	
0 ₁ : < 1/32	0 ₅ : < 1/32 0 ₁₀ : 1/2048
0 ₂ : < 1/32	0 ₆ : 1/32 0 ₁₁ : 1/32
0 ₃ : 1/1024	0 ₇ : < 1/32 0 ₁₂ : 1/64
0 ₄ : < 1/32	0 ₈ : 1/512 0 ₁₃ : 1/2048
<u>Anticorps antiCandida</u>	
- Antigènes somatiques	< 0
- Antigènes métaboliques	+ (non titrés)
- Immunofluorescence	< 0

Tableau n° 5 - Immunité.

2° - Etudes des médiateurs cellulaires de l'immunité humorale : LES LYMPHOCYTES B

a/ Méthodes employées

Détermination du pourcentage des lymphocytes B

- au niveau du sang périphérique :

les lymphocytes B sont porteurs d'immunoglobulines de surface étudiées par immunofluorescence en présence d'antisérums spécifiques. Cette étude est effectuée par le Dr J.L. TOURAINE (Clinique néphrologique, Pavillon P, hôpital E. Herriot, Pr TRAEGER) ; les lymphocytes sont isolés par centrifugation sur gradient de Ficoll coll isopaque puis sont incubés avec un sérum polyvalent dirigé contre l'ensemble des immunoglobulines humaines, couplé à un fluorochrome (isothiocyanate de fluoresceine ou Rhodamine). Cette technique ne permet pas de distinguer parfaitement les cellules synthétisant les immunoglobulines de celles les fixant passivement. Les monocytes sont éliminés selon les critères morphologiques.

- au niveau des organes lymphoïdes :

L'identification des lymphocytes B s'effectue par I.F.

. dans la moelle osseuse avec des antisérums antichaines lourdes alpha, delta, gamma et mu et antichaines légères kappa et lambda (Dr GENTILHOMME, laboratoire d'hématologie central, hôpital E. Herriot, Pr Germain). Cette technique permet de reconnaître les lymphocytes porteurs de la chaîne lourde ou légère correspondante à l'antisérum employé. Le pourcentage global des lymphocytes avec immunoglobulines de surface est obtenu en additionnant les cellules porteuses soit de chaînes lourdes, soit de chaînes légères.

. l'étude sur biopsie jéjunale n'a pas été réalisée chez notre malade.

b/ Résultats

repartés au tableau 7 montrent l'absence de déficit en lymphocytes B.

L'étude sur moelle n'a été pratiquée que pour les lymphocytes T.

C - ETUDE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

a/ Les méthodes utilisées

L'exploration de l'immunité cellulaire repose dans notre observation sur :

- la recherche de la depletion lymphoïde
- l'étude de l'hypersensibilité retardée
- l'exploration in vitro des médiateurs cellulaires de l'immunité cellulaire : pourcentage de lymphocytes T et études de leur prolifération sous mitogène ou en cultures cellulaires mixtes.

* La recherche de la déplétion lymphoïde reposant sur :

- le taux de petits lymphocytes circulants
- le myélogramme
- l'étude de la radiographie thoracique montrant l'absence d'opacité thymique.

* Les tests cutanés explorant l'hypersensibilité retardée

- Tests cutanés aux antigènes naturels :

- . Test à la tuberculine : sans valeur dans notre observation ; l'enfant n'ayant eu ni contact bacillaire ni bien sûr de B.C.G.
- . Test à la candidine : de grande valeur étant donné la notion de contagés antérieurs (culture milieu Sabouraud +) et d'anticorps positif chez notre malade.

- Tests cutanés aux antigènes artificiels :

- . IDR à la phytohémagglutinine (PHA) welcome à la concentration de 10 µg et 100 µg/ml lecture à 24 h et 48 h (meilleure appréciation à 24 h).
- . réaction de type contact provoqué par la sensibilisation au DNFB :
L'injection est effectuée par voie intradermique au niveau d'un avant-bras. La sensibilisation se fait par injection d'une solution à 10 %. L'efficacité de la sensibilisation est testée à l'aide d'une solution à 0,1 % (2^e temps de la réaction). La lecture s'effectue 4 jours après injection.

* Détermination du pourcentage des lymphocytes T

- Au niveau du sang périphérique :

le pourcentage des lymphocytes T est déterminé grâce à deux propriétés de cette cellule.

. la capacité de former des rosettes E en incubation avec des globules rouges de mouton et du sérum de foie foetal pendant 30 mn à 37° C puis 18 h à 4° C. Dans les conditions utilisées par le laboratoire du Dr J.L. Touraine (Clinique néphrologique, hôpital E. Herriot, Sce Pr TRAEGER) le pourcentage normal de lymphocytes T formant des rosettes est de 40 à 75 %.

. la présence à leur surface d'antigènes spécifiques reconnus par des antisérums anti HLA (Human T lymphocyte Antigen). Ces antisérums sont préparés par injection au lapin des lymphocytes périphériques d'un malade présentant une agammaglobulinémie puis rendu spécifique par absorption. Les lymphocytes isolés par centrifugation sur gradient de Ficoll isopaque sont incubés avec l'antisérum. Les lymphocytes T sont mis en évidence par cytotoxicité en présence de sérum de lapin. Les cellules mortes sont dénombrées après addition de bleu trypan. Un index cytotoxique est calculé :

$$IC = 100 \left(1 - \frac{\% \text{ cell. en vie avec antisérum} + \text{Compl}^t}{\% \text{ cell. en vie avec sérum lapin normal} + \text{Compl}^t} \right)$$

le % de lymphocyte présentant le phénomène.

HTLA⁺ est de 49 à 78 % dans les conditions du laboratoire.

- Au niveau des organes lymphoïdes :

le pourcentage de cellules capable d'acquérir le phénomène HTLA⁺ est étudié in

vitro après incubation avec des facteurs thymiques. Les précurseurs médullaires des cellules T sont situés dans les couches 2 et 3 des cellules médullaires placées en gradient d'albumine bovine (Dr J.L. TOURAINE).

* Prolifération des lymphocytes T stimulés par mitogènes ou en culture lymphocytaire mixte.

La prolifération in vitro des lymphocytes T périphériques normaux et leur transformation lymphoblastique peuvent être induites par divers agents mitogènes.

On emploie la PHA, la cancanavaline A (Con A) et le pokeweed mitogène (PWM). Ces agents activent des populations lymphocytaires différentes. La prolifération peut également être induite par culture cellulaire mixte.

La réponse proliférative est jugée après culture en comparaison avec un témoin. Après isolement par centrifugation sur gradient de ficoll isopaque, les lymphocytes sont comptés et répartis dans des puits différents : un puits témoin, plusieurs contenant un mitogène. La culture en présence de PHA est pratiquée pendant 72 h. De la Thymidine tritiée est introduite dans le milieu à partir de la 48^e heure. La culture en présence de Concanavaline A est pratiquée pendant 5 jours et la thymidine tritiée est introduite à la 72^e heure. La radioactivité incorporée dans les cellules, est fonction de la quantité de Thymidine incorporée dans l'A.D.N. On estime ainsi le degré de synthèse d'A.D.N. dans la population cultivée. Celui-ci est en relation avec le nombre et la valeur fonctionnelle de la sous-population lymphocytaire T stimulée par le mitogène. Ces résultats sont exprimés en coup par minute (cpm) et après correction en désintégration par minute (dpm). Un index de stimulation peut être calculé par comparaison avec le tube témoin sans mitogène.

Cette technique permet l'étude de la valeur fonctionnelle de certains lymphocytes T mais n'en permet pas la numération.

b/ Résultats obtenus

* La déplétion lymphoïde et certaine, reposant sur

- . l'absence d'image thymique sur les différents clichés pulmonaires.
- . le taux de petits lymphocytes circulants abaissé depuis février 1975 (taux moyens obtenus sur la numération de la naissance à fin 1976 : 1278 petits lymphocytes/mm³).

L'évolution est rapportée dans le tableau n° 6.

Sur 50 numérations de petits lymphocytes effectuées de la naissance à la fin de l'année 1976.

- 5 taux sont supérieurs à 2000 petits lymphocytes/mm³, soit 10 %.
- 27 taux sont inférieurs à 1000 petits lymphocytes/mm³, soit 54 %.
- le taux moyen de petits lymphocytes est de 1278/mm³.

* L'étude des résultats du test d'hypersensibilité retardée montre (tableau 7)

- . une positivité du DNFB en octobre 1975 (coïncidant avec une amélioration clinique de l'enfant).
- . une positivité de l>IDR à la Candidine et à la PHA en octobre 1976.

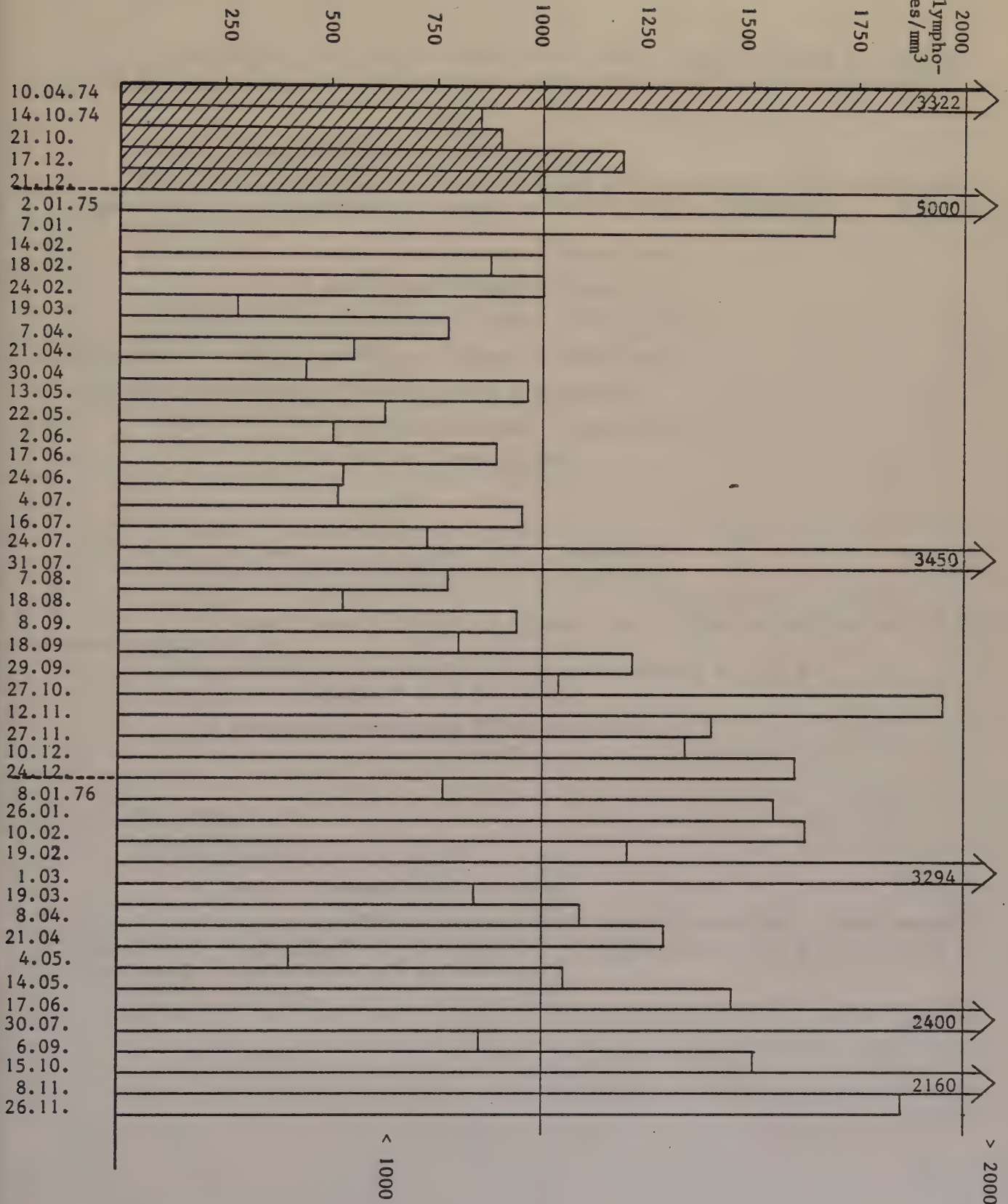
Pt
Lympho-
cytes/mm³

Tableau n° 6 - Immunité

* La population lymphocytaire T a été étudiée à de nombreuses reprises (Tableau 8 et 9) objectivant un déficit en lymphocytes T partiel qualitatif et quantitatif.

* L'étude des précurseurs médullaires montre une diminution des précurseurs des cellules T mais qui existent quand même (chiffres non communiqués).

* Les études enzymatiques sont normales

- le taux d'Adénosine désaminase est normal (examen effectué par spectrophotométrie au laboratoire d'enzymologie de l'hôpital Debrousse).

16.5.75 92 unités par gramme d'hémoglobine

30.9.75 61 unités par gramme d'hémoglobine

14.11.75 33,1 unités par gramme d'hémoglobine

Taux normal : 60 ± 30 unités par gramme d'hémoglobine.

- le taux de nucléasidase Phosphorylase est normal.

30.9.75 425 unités par gramme d'hémoglobine
(norme non communiquée).

D - AUTRES ELEMENTS DE L'ETUDE DE L'IMMUNITE

- Le pouvoir phagocytaire et la bactéricidie des polynucléaires (11.4.75) sont normaux :

% de staphylocoques intracellulaires survivant = 20,6 %
(normal = $15 \% \pm 4 \%$).

- Le dosage du complément total est normal.

E - EN CONCLUSION

- L'immunité humorale est normale.

- Il existe un déficit partiel de l'immunité cellulaire, bien supporté cliniquement depuis la fin de l'année 1975 (correspondant avec l'acquisition d'une bonne hypersensibilité retardée).

TESTS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE (Dr CARRON - Hôpital Debrousse)

Aux A.G. NATURELS

	18.2.75	19.2.	20.2.	22.2.	26.10.76
IDR Candidine 1/100	N1	N2	< 0	< 0	10mm/20 +
IDR Candidine 1/2500	N1	N2	< 0	< 0	< 0

Aux A.G. ARTIFICIELS

Test au DNFB 1ère série

	18.2.	20.2
1er temps DNFB	Avt bras D Solution 10 %	Brûlure
	" " G " 0,1 %	-
2è temps DNFB	Avt bras G " DNFB)	lecture le 8 mars -
	à 0,1 % le 5 mars)	
2è temps DNFB	solution 0,1 %)	lecture le 25.5. -
	Avt bras G le 21.5.75)	

Test au DNFB 2ème série

1er temps 24.9.75	Avt bras G 0,1 % + patch le 26	
	Avt bras D 10 %	réaction non spécifiques
2è temps soluté 0,1 %	Avt bras G 21.10.75	
	18.10.75	+

DNFB 3ème série	26.10.76
Bras Droit	0,1 % + (déclenchement il y a 1 an)

IDR à PHA	
Le 26.10.76	++ 5/15 mm

NUMERATION DES LYMPHOCYTES B et T

I - EXAMENS EFFECTUES PAR LE DR TOURAINE

% de lymphocytes T dans le sang périphérique	NORMES du laboratoire	12.3.75	20.5.75	12.4.75	9.11.76
- cellules avec phénotype HTLA +	49 - 78	51	54	41	46
- cellules formant des rosettes avec des cellu- les de mouton	40 - 75	32	42	35	57
% de lymphocytes B					
- cellule avec concentra- tion élevée d'Ig de sur- face (IF directe)					
- Antisérum polyvalent	10 - 32	31,5	30	30	31
- Anti Ig M		14		13	18
- Anti Ig G		14		12	10
- Anti Ig A		2		4	3
Interprétation		Diminution des cellules T sur- tout celles formant des rosettes E	Relatif déficit numérique en lymphocytes T	Idem	Augmentation des pourcentages de rosettes E, Autres examens sans changement

II - EXAMEN EFFECTUE PAR LE Dr BERTOGLIO (Centre Léon Bérard)

% de lymphocytes T dans le sang périphérique	NORMES de laboratoire	22.4.75	30.9.75
- Sous-population T formant rosette active	20 - 25	20,4	8,5
- Cellules formant des ro- settes E avec des cellu- les de mouton	61 - 87	70	35
% de lymphocytes B			
- cellules avec concentration élevée d'Ig de surface (If directe)			
- antisérum polyvalent	14 - 22	30	26
- Anti Ig M	5 - 25	13	
- Anti Ig G	1 - 7	12	
- Anti Ig A	0,5 - 4	4	
Interprétation		normal	Population T déficitaire

CULTURES DE LYMPHOCYTES AVEC MITOGENES

Stimulant	12.3.1975	12.11.1975
0	2 153 dpm	2 610 dpm
PHA	21 000 dpm	29 521 dpm
Con A	175 600 dpm	46 052 dpm
PwM		
	Réponse à la PHA faible Réponse à la Con A normale, voire même augmentée déficit en lymphocytes T avec anomalie de maturation de ces lymphocytes	Réponse proliférative significative, mais relativement faible à la PHA Déficit thymodépendant partiel

CULTURES DE LYMPHOCYTES AVEC ANTIGENES (CULTURES MIXTES)

23.4.1975

Les cellules du malade "stimulent" et "répondent" normalement en culture mixte avec des lymphocytes allogéniques.

III - ETUDE ENDOCRINIENNE ET METABOLIQUE

A - L'INSUFFISANCE SURRENALE

Notre analyse portera ici sur :

- les investigations qui ont conduit à confirmer la nature périphérique de cette insuffisance surrénale.
- les modalités thérapeutiques envisagées en fonction des paramètres de surveillance.
- les effets du traitement.

1° - Investigations confirmant l'origine périphérique de l'insuffisance surrénale.

Outre le taux très élevé d'ACTH plasmatique initial, ces investigations sont deux ordres :

a/ Test de stimulation par la B 1-24 CORTICOTROPHINE Retard (Synacthène Retard) 0,1 mg/kg/jour durant 3 jours.

- le protocole utilisé est le suivant :

- . recueil d'urine pour dosage de corticoïdes urinaires sur diurèse de 24 heures (de 8 h du matin à 8 h le lendemain) : J₀, J₁, J₂, J₃.
- . injection de B 1-24 corticotrophine retard à 8 h : J₁, J₂, J₃.
- . prise de sang pour dosage du Cortisol plasmatique :
J₁ à 8 h avant l'injection de Synacthène Retard.
J₃ 3h après l'injection de Synacthène Retard.

- le premier examen effectué à l'âge de 6 mois montre une réponse surrénalienne très faible comme le montre le tableau ci-joint, alors que la stimulation effectuée à l'âge de 18 mois peut être considérée sans effet.

b/ Test de stimulation prolongée par la B 1-24 CORTICOTROPHINE Retard (Synacthène Retard) à la dose de 0,5 mg/jour durant 15 jours,

avec interruption du traitement par Hydrocortisone, remplacée par la Dexaméthazone (DECTANCYL*) 0,25 mg/jour. Test effectué à l'âge de 2 ans.

La stimulation surrénalienne est nulle.

INSUFFISANCE SURRENALE

TABEAU I : ELEMENTS BIOLOGIQUES DU DIAGNOSTIC AVANT TRAITEMENT

- HYPONATREMIE - HYPERKALIEMIE - PERTE DE SEL URINAIRE.			
- CORTICOIDES URINAIRES	8.4.74	11.4.74	11.4.74
. 17 cétostéroïdes mg/24 h	0,06	0,11	0,14
. corticoïdes cétogéniques en C 17			
mg/24 h	0,36	0,14	1,03
. 17 OH corticostéroïdes mg/24 h	0,27	0,40	
- CORTISOLEMIE 12 µg/100 ml (N : 19 ± 4)	1e 10.4.74		
- CORTISOL LIBRE URINAIRE 3 µg/24 h (N : 10 à 20)	1e 10.4.74.		
- ACTH PLASMATIQUE 2 985 pg/ml (N : 100)	1e 11.4.74.		

TABEAU II : TEST AU SYNACTHENE RETARD pendant 3 JOURS 0,5 mg/jour

	sous Dectancyl		
- <u>A 6 mois</u> :	Avant	2è J	3è J
17 CS mg/24 h urinaires	0,05	0,07	0,10
KGS mg/24 h urinaires	0,15	0,61	0,96
17 OHCS mg/24 h urinaires	0,08	0,52	0,82
- <u>A 9 mois</u> :			
Cortisol plasmatique µg/100 ml	3,6		8,75
17 CS mg/24 h (urinaires)	0,08	0,04	0,02
KGS mg/24 h (urinaires)	0,14	0,05	0,09
17 OHCS mg/24 h (urinaires)	0,015	0,3	0,066

TABEAU III : TEST AU SYNACTHENE RETARD 0,5 mg/jour pendant 15 jours.

avec arrêt Hydrocortisone remplacé par Dectancyl
maintien de la Fludrocortisone.

	J ₀	J ₁₅
Cortisol plasmatique µg/100 ml	< 1	4
17 CS urinaires mg/24 h	0,05	0,08
KGS mg/24 h	0,34	1,20
17 OHCS mg/24 h		0,52

TABEAU IV : EFFET DU TRAITEMENT

mois	1 9 7 4			1 9 7 5							1 9 7 6			
	4	7	10	3	4	7	8	9	10	11	1	6	8	10
	avant trait.	4m.	7m.	12m.	13m.	16m.	17m.	18m.	19m.	20m.	22m.	26m.	28m.	30m.
ACTH pg/100 ml (N : 100)	2 985	689	357	128	46	240	109		155		60	78	148	49
Activité rénine plasmatique ng/100ml/h		630	987	285	75	84	177	177	45		129	91		
F mg/j.		7,5	7,5	7,5	7,5	<u>5</u>	5	5	5	5	5	5	5	5
9 α F j/j.		25	25	<u>50</u>	50	50	50	50	50	<u>50/</u> 25	<u>50/</u> 25	<u>50/</u> 25	<u>50/</u> 25	<u>50/</u> 25
Sel g/j.		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Surface corpo- relle	0,175m ²				0,26					0,28				

Enfin :

- le test au METOPIRON n'a pas été effectué.
- la recherche des anticorps antisurrénaliens est négative.

2° - Modalités du traitement

* Il repose sur le triptyque suivant :

- sel
- glucocorticoïde
- minéralocorticoïde,

avec adjonction supplémentaire de Cortisone et de Syncortyl lors des poussées aiguës.

* le sel à la dose de 2 g/jour depuis la naissance.

* les minéralocorticoïdes : La 9 α Fludro Cortisone FLORINEF : comprimé à 50 γ). débuté à la dose de 25 γ /jour le 11 mars 1974.
augmenté à 50 γ /jour sur la notion d'une rénine à 630 le 28 sept. 74 et de la persistance de la perte de sel,
puis de 50 γ /jour puis 25 γ /jours impairs depuis novembre 75 devant l'abaissement de l'activité rénine correspondant en principe à une diminution de la perte de sel.

* le composé F sous forme de comprimé d'Hydrocortisone à la dose de 7,5 mg/jour (# 20 mg/m²) initialement puis abaissé progressivement à 5 mg/jour. Devant la constatation d'ACTH plasmatique à 285 puis 75 mg/ml.

On peut donc remarquer que les posologies ne se sont guère modifiées en 3 ans mais il en a été de même de la surface corporelle de l'enfant.

* en cas d'épisode aigu, la DOCA intra-musculaire (SYNCORTYL) est chez cet enfant particulièrement efficace, plus que la CORTISONE intramusculaire. Alors qu'il ne présente parfois encore aucune modification ionique plasmatique concomitante, on a noté à deux reprises sur des ionogrammes urinaires faits à titre systématique une augmentation de la fuite sodée urinaire précédant les décompensations.

3° - Effets du traitement

a/ Les effets cliniques

sont difficiles à apprécier chez cet enfant à l'âge osseux "incalculable".

Un seul épisode d'insuffisance surrénale aiguë mettant en jeu le pronostic vital en juillet 1976 lors du départ pendant 24 h du Service pour une pouponnière.

Plusieurs épisodes de brève durée où Mohamed présente un teint grisâtre, pâleur, sueur, froideur des extrémités, mais sans choc ni modification ionique, et réagissant bien à l'opothérapie intramusculaire.

Les épisodes infectieux n'ont pas entraîné de décompensation grâce à ces

mêmes adjonctions thérapeutiques.

b/ Les effets biologiques

sont également difficiles à apprécier.

- sur les éléments ioniques, pas de modification positive en effet :

dans le sang :	Av ^t traitement	Après traitement
moyenne natrémie	131,4	134,8
kaliémie	6,16	6,06
dans les urines :		
rapport Na^+/K^+	4,73	7,63

- sur les éléments endocriniens :

abaissement des taux d'ACTH et de rénine plasmatique.

B - ETUDE DU METABOLISME GLUCIDIQUE ET DE LA FONCTION PANCREATIQUE

La notion d'obésité chez cet enfant associée à des glycosuries intermittentes (de faible importance), la rareté des hypoglycémies qu'on pourrait attendre du fait de l'insuffisance surrénale a conduit à pratiquer chez notre malade l'étude du métabolisme glucidique qui a permis de retenir l'existence d'un état prédiabétique. Notre analyse a alors été complétée par l'étude de la fonction pancréatique dans sa sécrétion externe.

1° - L'hyperglycémie provoquée (H.G.P.)

le protocole utilisé est le suivant : Après 5 jours de régime normo calorique, normoglucidique, absorption le matin à jeûn de 30 g de sucre/m² en solution aqueuse à 20 %.

Prise de sang aux temps figurant sur le tableau pour détermination de la glycémie (méthode de la glucose oxydase) et de l'Insulinémie (méthode radio-immunologique).

les résultats :

- lors de la 1ère HGP, la glycémie passe de 0,63 g/l à 2,18 à 15 minutes et reste à 1,27 à 120 minutes (on estime la montée normale de la glycémie lors de cette épreuve à 40 % du taux basal, ici celui-ci se trouve triplé).
- les résultats sont superposables lors de la 2è épreuve avec une descente à 0,53 g/l à 180 minutes pour obtenir le taux basal à 240 minutes.

* Conjointement l'étude de l'Insulinémie montre une élévation faible à 23 $\mu\text{u/ml}$ au maximum.

La courbe de régression faisant le rapport insuline sécrétée pour une élévation de 1 g de la glycémie présente un coefficient égal à 9, comme dans un état diabétique vrai.

Il faut cependant noter que l'Insulinémie a été notée à 63 µu/ml lors d'un cycle glycémique simple.

1ère HGP : 15.10.75			2ème HGP : 5.11.75		
Tps	Glycémie	Insulinémie	Tps	Glycémie	Insulinémie
0	0,63	6,5 µm/ml	0	0,75	5
15'	<u>2,18</u>	<u>14</u>	2'	0,82	8,5
30'	1,76	21	5'	1,14	24
45'			15'	1,76	13
60'	1,4		30'	<u>2,35</u>	<u>22</u>
90'			60'	1,84	23
120'	1,27		90'	0,82	14
150'			120'	0,88	11
180'			180'	0,53	5
210'					
240'			240'	0,76	5

Cycle glycémique simple sur trois heures :

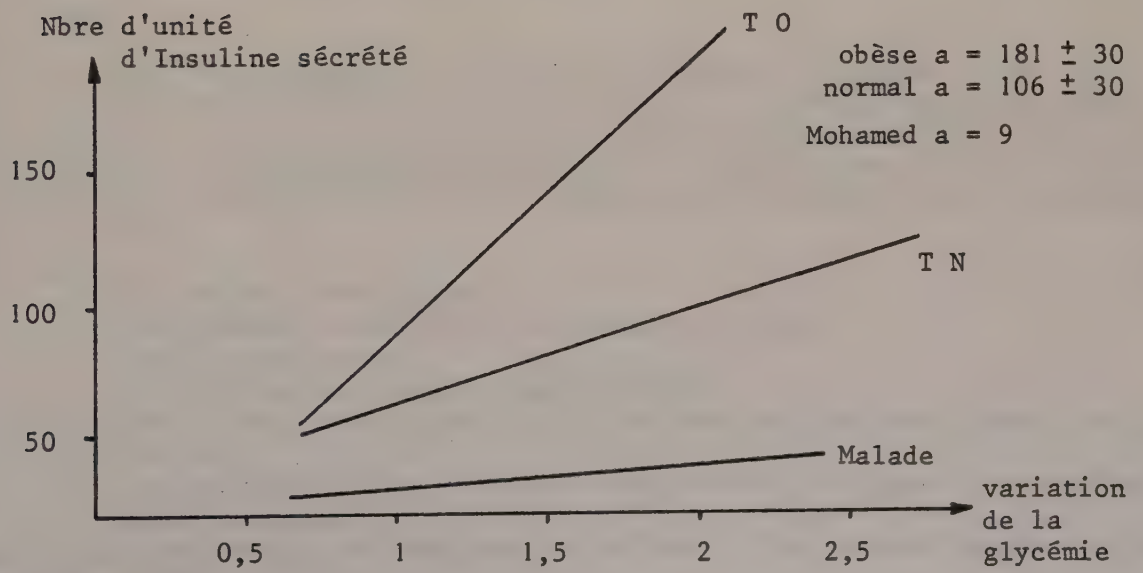
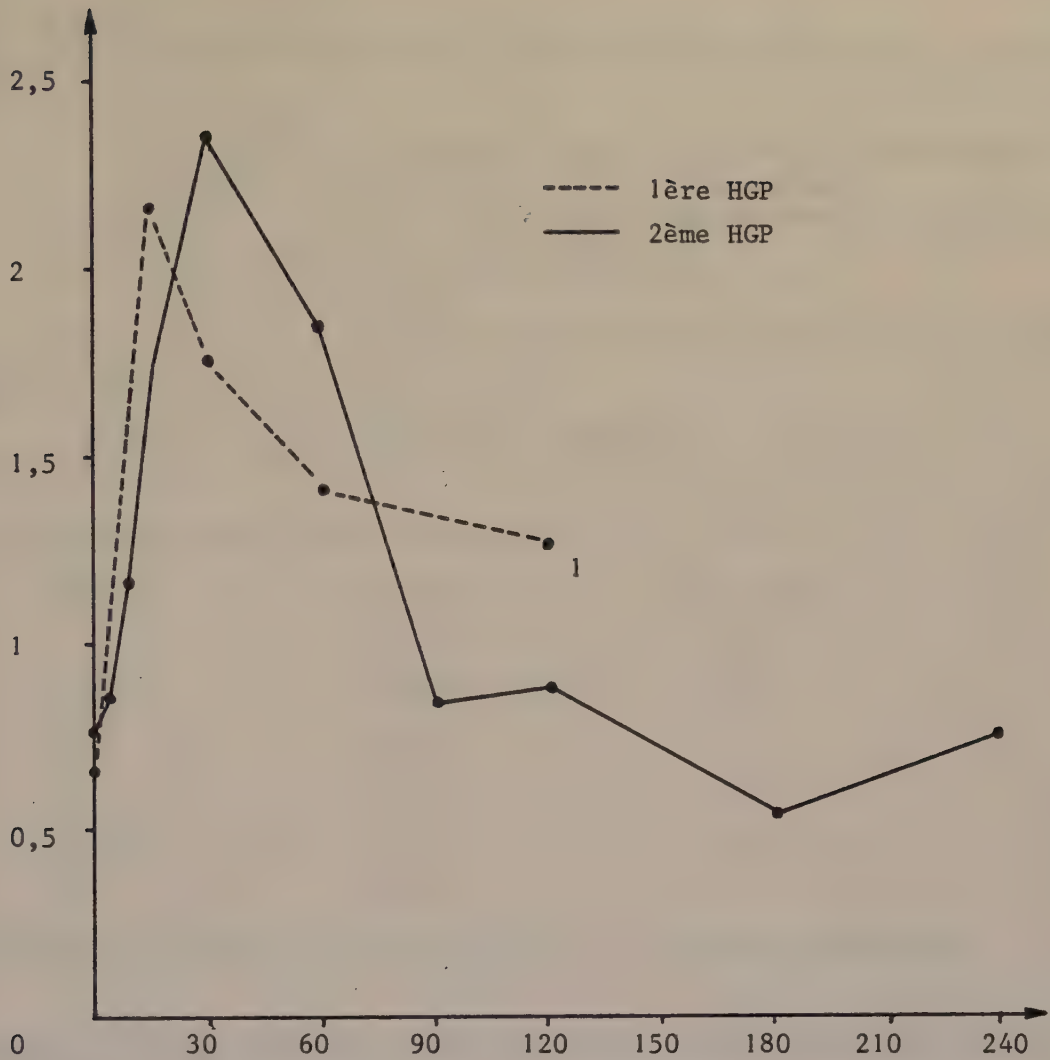
Glycémie		Insulinémie	
Temps	0	0,48 g/l	11 µu/ml plasma
	10'	2,26	62
	20'	1,82	66
	30'	1	24
	60'	0,67	8,5
	120'	0,63	6,5
	180'	0,69	6,5

2° - L'étude de la sécrétion d'insuline a été complétée par deux épreuves

- le test à la Tolbutamide
- Etude de la sécrétion d'Insuline lors de la perfusion d'Arginine.

* le test au Tolbutamide (4.12.75)

le protocole utilisé est le suivant :



- Sujet à jeûn
 - temps - 30 mn mise en route d'une perfusion lente de sérum salé isotonique.
 - temps 0 :
 - prise de sang :
 - . 2 microtubes (sur héparine sèche) pour dosage Insulinémie à faire centrifuger et congeler à -4°C immédiatement.
 - . glycémie : un ml sur tube spécial pour dosage par glucose-oxydase.
 - injection intraveineuse de TOLBUTAMIDE
 - 1 g pour 1,73 m² de surface corporelle
 - soit 20 mg/kg de poids
- Bien continuer la perfusion lente de sérum salé isotonique en ayant à portée de main du sérum glucosé à 30 %.
- temps 5 mn, 15 mn, 30 mn, 60 mn, 90 mn
 - prise de sang pour glycémie insulinémie
 - Donner une boisson très sucrée en fin d'épreuve.

les résultats obtenus sont les suivants :

Temps	Glycémie	Insulinémie
0	0,87	9,5
5'	0,66	<u>30</u>
15'	<u>0,38</u>	13
30'	0,75	12
60'	0,71	7,5
90'	0,69	5

les résultats obtenus sont superposables aux données précédentes.

* stimulation de la sécrétion d'Insuline sous perfusion d'Arginine (27.2.76) avec dosage de GH).

le protocole utilisé est le suivant :

- sujet à jeûn
 - temps - 90 mn
- Mise en place d'un système de perfusion avec robinet à 3 voies.
 Mise en route d'une perfusion de sérum glucosé : 1,5 g/kg de poids en 90 mn.
 Préparation de la perfusion d'Arginine : 0,5 g d'Arginine par kg de poids corporel. Diluer la quantité d'Arginine avec de l'eau distillée stérile de façon à obtenir une solution finale de 17 % d'Arginine. Ne jamais ajouter de glucose à cette solution.
- temps 0 :
 - prise de sang pour dosage :
 - . insulinémie (2 microtubes sur héparine sèche)
 - . HGH, 3 microtubes
 - à centrifuger et mettre dans la glace.
 - prise de sang pour glycémie 1 ml sur tube spécial pour dosage par glucose oxydase.
 - . mise en route de la perfusion d'Arginine à la place de la perfusion de sérum glucosé.
 - temps 20 mn : prélèvement de sang par le robinet à 3 voies pour dosage glycémie, insulinémie, HGH.
 - temps 30 mn : arrêt de la perfusion d'Arginine, remplacée par une perfusion lente de sérum physiologique pour maintenir la veine.

- temps 40, 60, 90, 120 mn :
 - prise de sang pour glycémie, insulïnémie, HGH.
 - Donner à manger immédiatement à la fin de l'épreuve.

les résultats obtenus sont les suivants :

Temps	Glycémie	Insulïnémie
0	0,96	< 5
20'	0,66	< 5
40'	0,49	< 5
60'	0,49	< 5
90'	0,65	< 5
120'	0,79	< 5

Il n'y a pas d'élévation du taux de l'insuline plasmatique après perfusion d'Arginine.

3° - L'étude du métabolisme glucidique a été complétée par le test au Glucagon

le protocole utilisé est le suivant :

- injection intramusculaire de 1 mg/m² de GLUCAGON.
- prise de sang pour dosage de la glycémie aux temps 15 et 30 mn.

les résultats obtenus sont les suivants :

Tps 0	→	glycémie = 0,58
Tps 15'	→	1,02
Tps 30'	→	1,32

montrant une bonne réserve hépatique en glycogène.

4° - La sécrétion pancréatique externe a été explorée par les examens suivants :

- (- activité trypsine et Chymotrypsine dans les selles normale.
- (- absence de stéatorrhée.

	<u>Trypsine</u>	<u>Chymotrypsine</u>	<u>lipides</u>
20.10.75	840 γ/g/selle = N ^{al}	720 γ/g/selle = N	
21.10.75	780 = N ^{al}	720 = N ^{al}	
22.10.75	670 = N ^{al}	610 = N ^{al}	
29.10.75			1,96 g/24 h pour
18.11.75	550 = N ^{al}	1080 = N ^{al}	107 g de selles en 3 jours

C - ETUDE DE LA FONCTION GONADIQUE

L'étude de la fonction gonadique a été dictée par l'existence d'un micropénis avec scrotum peu développé et présence de testicules de la taille de grains de riz.

Cette étude se divise en quatre rubriques :

- étude du sexe chromosomique
- étude de la sécrétion périphérique
basale
sous stimulation
- étude de la commande hypothalamo-hypophysaire
- étude de la sensibilité périphérique aux hormones mâles.

1° - Le caryotype

pratiqué sur culture de leucocytes sanguins par le laboratoire de cytogénétique de l'Institut Pasteur à Lyon (Dr Colette LAURENT) est normal 46 XY.

2° - Etude de la sécrétion gonadique

a/ Dans les conditions basales :

Le taux de Testostérone plasmatique dans les conditions basales a été trouvé à l'âge de 18 jours à 55 ng/100 ml et à 14 mois à 2,8 ng/100 ml. Ces taux sont normaux et le premier tend à indiquer que la sécrétion testiculaire est correcte au 18^e jour de la vie.

b/ Etude sous stimulation par la gonadotrophine chorionique (effectué à l'âge de 18 mois)

- le protocole utilisé est le suivant :
- injection de gonadotrophine chorionique "ENDO" 1500 U par injection IM profonde
- une injection tous les deux jours 7 fois.
- dosage de testostérone J₁ et J₁₅, appréciation de l'effet clinique le 15^e jour.

- l'effet clinique fut modéré : avec augmentation minime de la taille et du volume de la verge, testicules mieux perçus, absence de modification de la pigmentation.

- l'effet biologique est plus appréciable ; on note en effet :

. une augmentation du taux plasmatique de la Testostérone qui passe de 2,8 ng à 460 ng/100 ml, ce qui correspond à une réponse normale pour l'âge de l'enfant, et qui paraît surprenant compte tenu de la taille des testicules.

. une augmentation du taux de di-hydroépiandrostérone (DHA) qui passe de 1 et 3,4 ng/100 ml avant (taux bas facilement expliqué par l'ISR), à 22 ng/100 ml, taux suffisamment élevé et qu'on ne peut expliquer que par une sécrétion testiculaire.

3° - Etude de la réponse hypophysaire par la stimulation LH - RH.

le protocole utilisé est le suivant :

Temps 0 - prise de sang pour dosage LH, FSH et testostérone injection rapide intraveineuse de 150 µg de LHRF.

Temps 10, 20, 40, 60, 90 mn.
dosage FSH et LH plasmatiques.

Temps 120 mn
dosage FSH, LH et testostérone plasmatique.

les résultats obtenus :

Temps	FSH	LH	Testostérone
10'	< 1,2	5	Tps 0' 3,4 ng/100 ml
20'	< 1,2	17	120' 6,2 ng/100 ml
40'	2,5	17	
60'	3,5	15	
90'	5	14	
120'	4,5	17	

la réponse en FSH est faible.

la réponse en LH est normale pour l'âge de 18 mois.

4° - Etude de l'effet clinique de la testostérone retard (Lontanyl 100 mg/m2 en intramusculaire)

à l'âge de 30 mois :

Effet clinique très important dès le 4è jour après l'injection avec :

- . augmentation de volume de la verge (3,5 cm de longueur, 3 cm de circonférence contre 1 cm x 1 cm auparavant).
- . induration des corps caverneux.
- . augmentation de volume et pigmentation du scrotum.

D - L'EXPLORATION THYROÏDIENNE

repose sur deux ordres d'examens :

- des examens statiques :
 - . taux de cholestérol sanguin normaux
 - . dosage des hormones thyroïdiennes périphériques
 - . dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire
- L'épreuve de stimulation par l'hormone thyroïdienne (TRH).
permettant de retenir chez notre malade une fonction thyroïdienne normale.

L'ensemble des examens a été effectué au laboratoire de la Faculté de Médecine de Lyon (Sce de Mr le Pr ESPINASSE).

1° - Dosages statiques

	NORMAL	6.8.74	30.10.74	12.2.75	22.10.75
PBI $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	3,5 - 8		7,9	7,4	6,6
T ₄ Iode thyroxi- nien $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	3,5 - 8	7,8	9	4,4	6,1
T ₃ Test T ₃ résine %	28 - 38	31	28,3	29	32
ITL Index de T ₄ libre	3 - 8,5	7,3	7,6	3,9	5,9

Taux normal 23.9.74 31.10.74

TSH $5,9 \pm 1,80 \text{ u/ml}$ < 2 < 2

2° - Epreuve au TRH

le protocole utilisé est le suivant :

- temps - 20 et - 10 mn prélèvement de sang (2,5 ml sur tube contenant 1 goutte d'héparine) pour dosage de la TSH.
- temps 0 : injection IV d'1/2 ampoule de TRF (100 μg)
- temps 10, 20, 30, 45, 60 mn
 . prise de sang pour dosage de la TSH.

les résultats obtenus sont les suivants : (9.3.76)

Temps	TSH
0	2 $\mu\text{u/ml}$
10'	8,52
20'	8,10
30'	6,00
45'	5,78
60'	4,87

la réponse est normale.

E - EXPLORATIONS DE LA SECRETION DE L'HORMONE DE CROISSANCE HYPOPHYSAIRE

Les explorations nombreuses effectuées chez notre malade ne permettent pas d'éliminer un déficit en hormone de croissance (G.H.), le taux le plus élevé trouvé chez cet enfant est de 3,5 ng/ml. Nous n'avons pu, en raison de la fragilité de l'enfant, répéter les épreuves plusieurs fois.

1° - Stimulation GH sous L. DOPA

le protocole utilisé est le suivant :

une prise de sang de 5 à 6 ml sur héparine sèche à faire centrifuger et congeler, est réalisée au temps 0 pour dosage de GH par méthode radio-immunologique. Le patient absorbe alors 0,50 g de L. DOPA/1,73 m² (comprimé de LARODOPA* dosé à 500 mg).

Au temps 90', nouvelle détermination du taux de GH.

les résultats obtenus sont les suivants :

Temps	20.8.74	3.5.76
0	2,5 g/ml	0,5 g/ml
90'	0,5 g/ml	0,5 g/ml

2° - Stimulation de GH par perfusion d'Arginine

le protocole utilisé est reporté dans l'étude de sécrétion d'insuline (p. 42).

les résultats obtenus sont les suivants :

Temps	28.4.74	3.5.76
0	2,5 g/ml	0,5 g/ml
90'	0,5 g/ml	0,5 g/ml

27.2.76			
Tps 0	0,5 g/ml	Tps 60'	1,5 g/ml
20'	3,5 g/ml	90'	1 g/ml
40'	1 g/ml	120'	1,5 g/ml

3° - Stimulation de GH par le Propanolol-Glucagon

La méthode utilisée est la suivante :

- au temps - 20' :

. prise de sang pour dosage GH, glycémie, (insulinémie) pose d'un ca-

théter pour permettre les prises de sang en gardant l'abord veineux avec un sérum physiologique.

- temps 0 :

- . prise de sang pour glycémie, GH, insulinémie
- . per os PROPANOLOL (AVLOCARDYL*) comprimé à 40 mg 1mg/kg de poids.
- . IM : 1 ampoule de 1 mg de Glucagon.

- prises de sang à 60', 120', 150', 180', pour dosage de glycémie, GH, insulinémie.

- Durant l'épreuve il faut surveiller le pouls et la tension artérielle du fait du risque de bradycardie (à traiter par l'isoprénaline : 2 ampoules d'Isuprel dans 50 cc de sérum glucosé à passer à raison de 2 gouttes/minute jusqu'à l'arrêt de la bradycardie).

Les résultats obtenus sont les suivants :

- échec de l'épreuve en février 1977.

en mars 1977

Temps	0	0,5	g/ml
	120'	1	g/ml
	150'	1	g/ml

4° - Le dosage de Somatomédine est en cours d'identification

L'ensemble de ces épreuves permettent d'affirmer un déficit en hormone de croissance.

F - LA SECRETION D'HORMONE ANTIDIURETIQUE

est normale à 2 reprises :

1e 17.7.77 142 mU/240 ml d'urine de 24 h

1e 15.3.77 96 mU/240 ml d'urine de 24 h

(taux normal chez l'adulte : 13,94 à 44/24 h).

IV - AUTRES EXAMENS PRATIQUES

A - ETUDE DE LA FONCTION RENALE

a/ Exploration tubulaire normale :

- taux d'urée sanguine normaux (constamment inférieure à 0,4 g/litre)
- diurèses normales
- épreuve de concentration urinaire normale
- calciuries, phosphaturies sont considérées normales depuis octobre 1974.
- absence d'amino-acidurie
- présence intermittente de glycosurie.

b/ Exploration glomérulaire normale :

- électrophorèse des protéines urinaires normale
- compte d'Addis normaux (en dehors des 2 épisodes d'hématurie)

c/ Clearences :

à 1' Inuline normale (80,6 ml/mn/1,73 m²) le 16.1.76.

d/ Etude radiologique :

- UIV normale en dehors de la calcification.
- cystographie normale.

e/ Recherche étiologique d'une lithiase négative :

- Bilan phosphocalcique, normal
- Absence de surdosage en vitamine D
- acide urique normal (15 à 25 mg/l dans le sang)
- élimination d'acide xanthique dans les urines, normal (1,96 mg/24 h ; normal = 1 à 6 mg/24 h).
- élimination urinaire d'acide oxalique 6mg/24 h (normal 2 à 10 mg/24 h).
- absence de cystinurie
- chromatographies des amino-acides , normales.

B - LA RECHERCHE DES MALADIES INNEES DU METABOLISME EST NEGATIVE

Cette recherche a compris :

- chromatographie des amino-acides quantitative et qualitative dans le sang et les urines.
- chromatographie des acides gras volatils sang et urine.
- MPS normaux (I, 3, 3).
- Hydrolases acides normales (I, 3, 3).

C - BILAN NEUROLOGIQUE

- le fond d'oeil
- l'électroencéphalogramme
- l'électromyogramme (avec vitesse de conduction)
- les enzymes musculaires
sont normaux.

IV - L'ENQUETE GENETIQUE

repose :

- sur l'étude de la fratrie dont nous avons examiné tous les membres, sauf un.
- l'étude des ascendants malheureusement très sommaire.

A - ETUDE DE LA FRATRIE

Celle-ci se compose de 4 enfants :

- AKIMA, née en avril 1973.
- MOHAMED, notre propositus.
- MOKTAR, né le 25 juillet 1975, décédé à quelques heures de vie.
- ABDELKADER, né le 18.3.1977.

a/ AKIMA (Obs. 19 553)

Première enfant de la fratrie née à terme, poids de naissance : 2600 g, non mesurée à la naissance.

Aucun passé infectieux au jour où nous voyons l'enfant, à l'âge de 2 ans.

La taille est normale pour l'âge (85 cm), l'examen clinique ne permet de retenir qu'un genu-varum avec incurvation des membres. Absence de pigmentation anormale. Développement psycho-moteur excellent. Discrète obésité (+ 1,5 DS/Taille), pas d'anomalie des cheveux ou des phanères.

Le bilan effectué comporte :

1/ une étude complète du squelette osseux permettant de retenir l'existence d'une dysplasie spondylo-métaphysaire avec aspect cunéiforme des vertèbres lombaires en particulier L2 - L3.

Un élargissement des métaphyses au niveau de l'extrémité inférieure du fémur et supérieure du tibia et au niveau de l'extrémité inférieure du radius et cubitus avec un aspect de densification de la ligne bordante métaphysaire, qui est cependant respectée.

L'âge osseux est normal. Il n'y a pas d'ostéoporose.

Les anomalies osseuses sont sans rapport aucun avec la chondrodysplasie de Mohamed.

2/ un test à la B 1-24 Corticotrophine retard (Synacthène retard)

0,5 mg IM/jour pendant trois jours permettant d'éliminer une insuffisance surrénale (Tableau Enquête familiale n° 1).

Le taux de Cortisol plasmatique double, les 17 cétostéroïdes urinaires triplent et les corticoïdes cétogéniques en C₁₇ et 17 OH corticostéroïdes urinaires sont multipliés par 10 après stimulation.

L'ACTH plasmatique de base est normal.

(ETUDE FAMILIALE)

AKIMA : TEST au SYNACTHENE RETARD 0,5 mg IM/J. PENDANT 3 J.

- Tableau n° 1 -

	AVANT	1er J.	2è J.	3è J.
17 CETOSTEROIDES URINAIRES mg/24 h	0,70	1,11	2,45	1,29
CORTICOIDES CETOGENIQUES EN C 17 URINAIRES mg/24 h	2,58	15,96	35,32	38
17 OH CORTICOSTEROIDES URINAIRES mg/24 h	2,58	11,16	21,95	23,36
ACTH pg/ml	76			
CORTISOL PLASMATIQUE µg/ml	34			73

- BILAN D'IMMUNITE
- LYMPHOCYTES PERIPHERIQUES : 5 640/mm³
 - LYMPHOCYTES MEDULLAIRES : 25 à 30 %
 - IDR à la CANDIDINE 1/100è et 1/2 500 NEGATIVE
 - IMMUNOGLOBULINES SERIQUES (IgG : 530 N : 520 à 1 080
mg/100 ml (IgM : 65 N : 72 à 160
(IgA : 24 N : 36 à 165
 - TITRE DES ALLOHEMAGGLUTININES
ERYTHROCYTAIRES : ANTI B : 1/256

ETUDE DES LYMPHOCYTES T et B IN VITRO

	SUJET	NORMALES
<u>LYMPHOCYTES T</u>		
ROSETTES SPONTANEEES AVEC G.R. de MOUTON	34 % 1 920/mm ³	61 à 87 % 500 à 3 200/mm ³
ROSETTES E ACTIVES	12 % 680/mm ³	20 à 25 % 100 à 1 000/mm ³
<u>LYMPHOCYTES B</u>		
AVEC IMMUNOGLOBULINES DE SURFACE ANTI-SERUM POLYVALENT	39 % 2 200/mm ³	18 ± 4 % 100 à 800/mm ³
ANTI IgG	15 %	1 à 7 %
ANTI IgM	31 %	5 à 25 %
ANTI IgA	3 %	0,5 à 4 %

- Tableau n° 2 -

3/ le bilan immunitaire pratiqué, malheureusement non recontrôlé montre (Tableau n° 2) :

- une diminution dissociée des immunoglobulines : IgG subnormales, IgA et IgM diminuées mais taux normal des Allohémagglutinines.
- Pour l'étude de l'immunité cellulaire :
 - . nombre de petits lymphocytes périphériques normal
 - . IDR à la Candidine négative
 - . DNFB non réalisé dans sa totalité.
- L'étude des médiateurs cellulaires immunitaires montre une répartition curieuse avec :
 - . diminution des lymphocytes T
 - . et augmentation des lymphocytes B (alors que le taux des immunoglobulines est faible).

Chez cette enfant, on peut donc retenir :

- développement staturo-pondéral et psycho-moteur normaux avec absence d'anomalie morphologique.
- bilan endocrinien normal
- les examens biologiques ne permettent pas d'affirmer que l'immunité est parfaite. Mais les investigations ont été trop limitées pour arriver à un diagnostic précis. Il faut souligner que l'enfant n'a pas de passé infectieux anormal.

b/ MOKTAR

Troisième enfant de la fratrie né 15 jours après terme, grossesse apparemment non troublée. PN 2250 g (Taille non mesurée). L'aspect morphologique est anormal, identique à celui de son frère Mohamed avec aspect de nanisme à membres courts et boudinés. Il décède à 4 heures de vie dans un tableau de détresse respiratoire avant que son transfert à Lyon n'ait pu être réalisé.

Nous disposons de deux éléments complémentaires concernant cet enfant :

- une radiographie du squelette post mortem qui permet de retenir un aspect de squelette tout à fait comparable aux premières radiographies de Mohamed : aspect gracile et court des os, faible minéralisation, bassin petit aux ailes iliaques arrondies, absence de point de TOLDT et BECLARD pour un enfant post-mature.
- un prélèvement de côte a été réalisé mais ne comporte pas de jonction chondro-costale et qui montre (Pr MEUNIER) un rapport os cortical/os diaphysaire normal pour l'âge (0,63) au niveau du tiers interne de la corticale les formations ostéoniques sont mal structurées. Il existe de nombreuses plages cubiques à contour découpé, ne contenant que du matériel amorphe paraissant être de véritables cavités intra-corticales. La présence de ces cavités, retrouvées au niveau des travées osseuses de la médullaire, est très anormale.

c/ ABDELKADER

Dernier enfant de la fratrie né le 18.3.77, à terme, grossesse non troublée, accouchement réalisé à la clinique obstétricale de M. le Pr NOTTER (Hôtel-Dieu à Lyon). L'enfant est admis à 2 h de vie dans notre Service. PN 3100 g, T = 50 cm, PC = 36 cm, PT = 34 cm. Aspect morphologique normal, absence de pigmentation anormale.

- le bilan osseux montre un squelette normal.

- le bilan surrénalien nous paraît limité, mais n'a pu être complété, les parents ayant retiré l'enfant au 16^e jour de vie.

Un test de stimulation par la B 1-24 Corticotrophine Retard (Synacthène Retard 0,5 mg/jour - 3 jours) a en effet été pratiqué montrant une augmentation du Cortisol plasmatique normale et une augmentation des corticoïdes urinaires dans les limites de la normale (Tableau enquête familiale n° 3).

(ETUDE FAMILIALE) ABDELKADER : TEST au SYNACTHENE RETARD 0,5 mg IM/J. pendant 3 jours.

	AVANT	1er J.	2 ^e J.	3 ^e J.
17 CETOSTEROIDES URINAIRES mg/24 h	0,68	0,62	2,18	
CORTICOIDES CETOGENIQUES EN C 17 URINAIRES mg/24 h	0,79	1,58	8,2	
17 OH CORTICOSTEROIDES URINAIRES mg/24 h	0,24	?	1,62	
ACTH pg/ml	78			
CORTISOL PLASMATIQUE µg/ml	18			67

- Tableau n° 3 -

B - L'ETUDE GENEALOGIQUE

L'enquête génétique comme le montrent les tableaux qui suivent fut très difficile et incomplète.

Les éléments essentiels qui en ressortent sont les suivants :

- Apparemment entre le père (HOCINE HEN...) et la mère (Fatima DAO...) sans qu'il soit possible de préciser l'ancêtre commun.

Tous deux sont du même village, M' SIRDA THATA en Algérie, village comprenant 500 habitants, et se sont toujours connus comme "cousins".

- Du côté du père du propositus, très forte mortalité infantile particulièrement en bas âge de cause inexpliquée, les raisons invoquées allant de la rougeole à la malédiction du Prophète.

ENQUETE GENETIQUE : PERE du Propositus HOCINE Hen... né en 1948

1°/ Frères et soeurs du père :

- MOHAMED, décédé en 1946 à l'âge de 3 ans, rougeole ? allait bien auparavant (marchait). DC en Algérie.
- MOKTAR, décédé en 1947 à l'âge de 1 an 1/2 dans un tableau infectieux sérieux. DC en Algérie.
- une fille déclarée mort-née.
- une fille déclarée mort-née.
- ALI, décédé vers 2 ans.
- une fausse couche.
- RALIA, mariée depuis 1 an, sans enfant.
- HOCINE en BS
- YAKOUT (F))
)
- FATIMA (F))
) célibataires en BS, taille déclarée "normale"
- NOIRA (F))
)
- FARID (M))

2°/ Grand-père paternel, grand-oncles, grands-tantes paternels :

- MOHAMED, né en 1920 en BS
 - une fille (?) : enfants en Algérie
 - une fille (?) : enfants en Algérie
 - un garçon (?) DCD : enfants en Algérie
 - un garçon (?) DCD : "
 - un garçon (?) DCD : "
- Mohamed et Mama
sont cousins germains
($\alpha = 1/16$)

3°/ Grand-mère paternelle :

- Mama en BS
- fille ou garçon ? nombreux 1/2 frères et 1/2 soeurs (le père de
mama a été marié 6 fois).
- fille ou garçon ?
- fille ou garçon ?

ENQUETE GENETIQUE : MERE du Propositus : Fatima BAD... née en 1952, en BS

1°/ Frères et soeurs de la mère :

- FATIMA	)	
	)	
- BACHIR	)	
	)	
- MOHAMED	)	
	)	
- un garçon décédé à 4 mois (?)	)	
	)	célibataires en BS
- YAMINA	)	
	)	
- FADER	)	
	)	
- ADAMA	)	
	)	
- RABIA	)	
	)	
- FATIA	)	

2°/ Grand-père maternel :

- NAKDAR	
- MOHAMED	: 9 garçons, 1 fille en BS
- BACHIR	: 5 garçons, 1 fille en BS
- ALI	: marié, pas d'enfant
- FATIMA	: nombreux enfants ?
- YAMINA	: ?
- REBECCA	: ?

3°/ Grand-mère maternelle :

- ZORA	en BS
- frères et soeurs	non connus ?

Une telle mortalité peut évidemment correspondre à une pathologie surrénale. Aucun renseignement sur la morphologie des différents individus n'a pu être obtenu.

C - EN CONCLUSION

Il nous semble possible de retenir le caractère familial de l'affection présentée par MOHAMED en considérant comme cas index Mohamed et son frère MOKTAR. Caractère familial dont nous allons essayer de préciser le mode de transmission.

1 - Si l'on considère la fratrie seule (Tableau n° 6 ou Rang I Tableau n° 7) :

∇ les parents étant considérés comme normaux, une transmission autosomique dominante ou dominante liée au sexe, ne peuvent être retenues la probabilité pour que la même mutation entraînant un syndrome aussi rare, survienne de novo, 2 fois de suite dans la même famille est pratiquement nulle.

∇ 2 hypothèses sont permises :

a/ Affection récessive liée à l'X, affection transmise par la mère et frappant un garçon sur deux. En absence d'enfant de sexe féminin présentant la même maladie cette hypothèse ne peut être rejetée cependant contre cette hypothèse plaident :

. le caractère volontiers récessif autosomique des différentes affections présentées dans ce syndrome (à l'exclusion de l'ISR qui peut être récessive liée au sexe).

. la consanguinité, plus en faveur d'une affection récessive autosomique.

Il aurait été très intéressant de pouvoir effectuer un bilan osseux à Mme F. HEN... à la recherche d'anomalies osseuses discrète analogue à celles présentées par Akima. Cette constatation plaiderait en faveur d'un état de conductrice d'une affection liée à l'X. Mais il faut rappeler l'absence d'analogie entre les manifestations osseuses présentées par Akima et celles de ses deux frères.

b/ Affection récessive autosomique

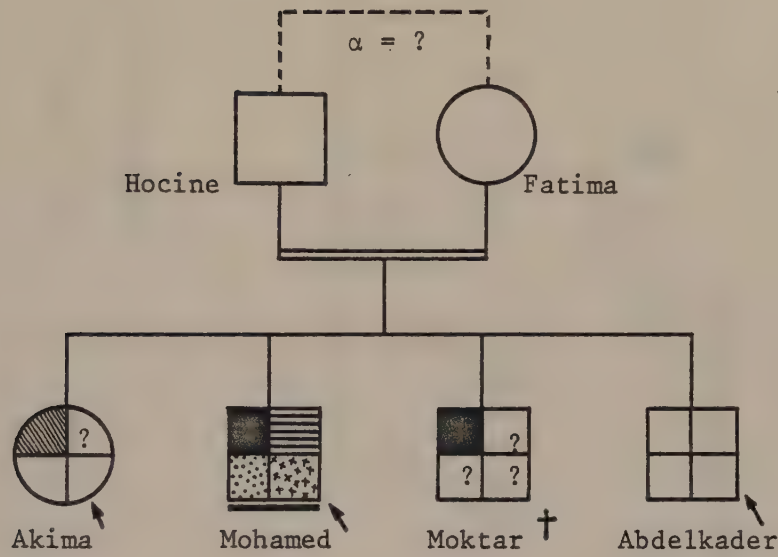
Le père et la mère des malades étant hétérozygotes pour le trait, les deux autres enfants Akima et Abdelkader étant soit également hétérozygotes, soit indemnes de toute anomalie du ou des gènes responsables du syndrome (il peut s'agir d'ailleurs soit de la présence d'un gène répresseur, soit de l'absence d'un gène inducteur).

2 - Si on considère les rangs I et II de la généalogie

deux hypothèses sont envisageables :

a/ les frères et soeur de M. Hocine H. sont décédés de cause "accidentelle" (forte mortalité périnatale vers 1945-1950 en Algérie).

ETUDE FAMILIALE - ARBRE GENEALOGIQUE n° 1



Chondrodysplasie



Déficit immunitaire



Insuffisance surrénale



Déficit en GH

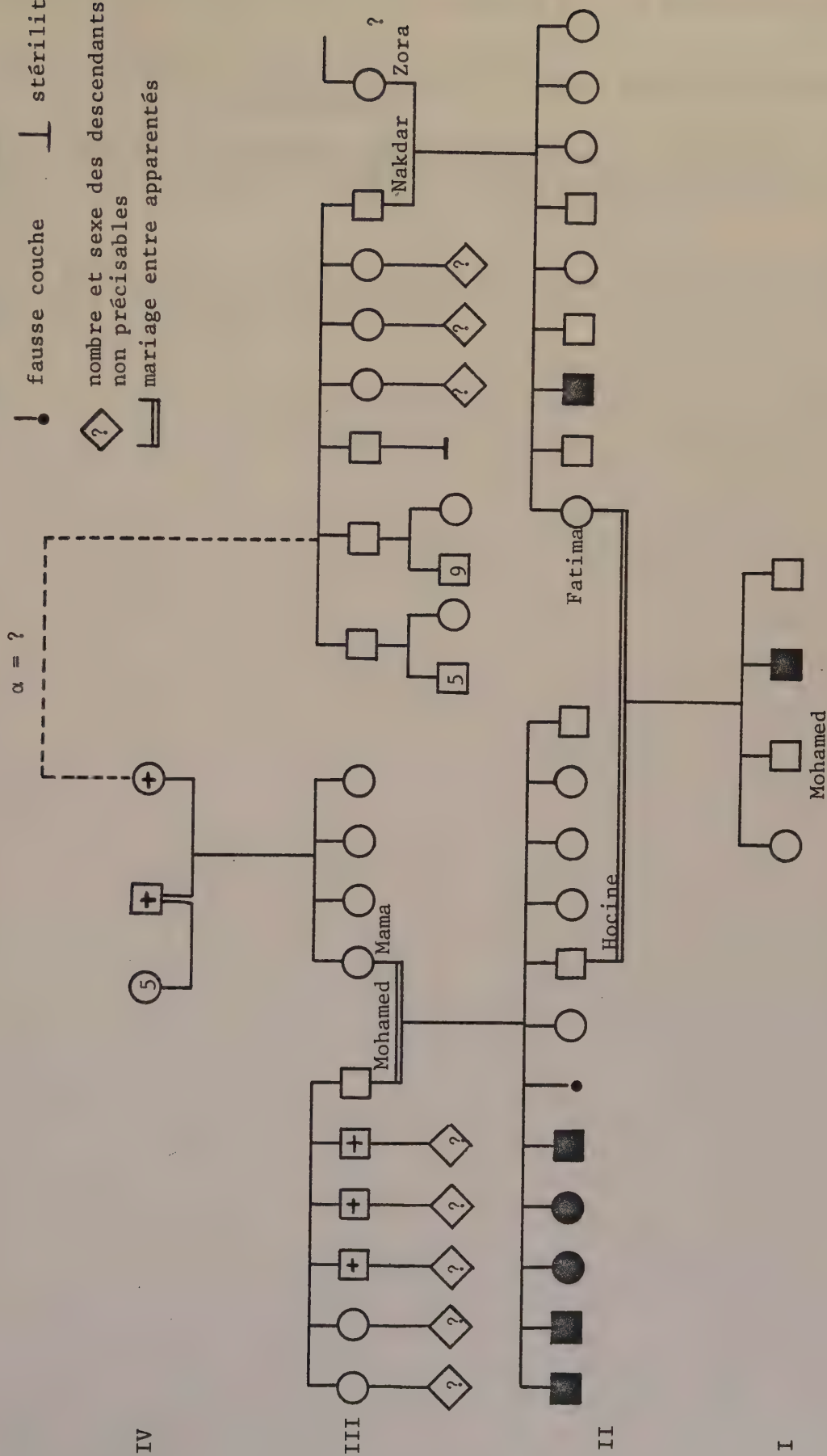


Diabète

Légende : † enfant DCD
↖ enfant examiné

Légende :

- enfants mort-nés ou DCD avant 1'âge de 3 ans de cause inconnue
- ⊕ individus DCD à un âge adulte de cause non précisée
- ! fausse couche
- ⊥ stérilité
- ◇ ? nombre et sexe des descendants non précisables
- ≡ mariage entre apparentés



Et le raisonnement reste identique à celui envisagé dans la paragraphe précédent.

b/ les frères et soeur de M. Hocine H. étaient porteurs du syndrome (ou de l'un de ses éléments).

On peut alors admettre le caractère récessif autosomique de l'affection, Mr et Mme HEN... étant hétérozygotes. Cet hétérozygotisme étant favorisé par leur apparentement.

De cette analyse, il ressort que l'hypothèse la plus plausible est celle d'une affection récessive autosomique.

III

ETUDE COMPARATIVE

DE LA LITTERATURE MEDICALE

DISCUSSION

Notre étude comporte :

- I - Un essai de classification nosologique de la chondrodysplasie de notre propositus.
- II - Etude des observations de la littérature associant chondrodysplasie - déficit immunitaire.
- III - Etude des observations de la littérature associant chondrodysplasie - pathologie endocrinienne.
- IV - Insuffisance surrénale et pathologies associées.

I - ESSAI DE CLASSIFICATION NOSOLOGIQUE DE LA CHONDRODYSPLASIE

Nous avons essayé de classer notre observation dans l'un des groupes suivants :

- chondrodysplasies reconnaissables à la naissance et s'accompagnant d'un nanisme majeur avec micromélie.
- maladie s'accompagnant d'une ostéoporose diffuse.
- maladie présentant un retard important de l'âge osseux.
- chondrodysplasie avec atteinte métaphysaire importante.

A - CHONDRODYSPLASIES RECONNAISSABLES A LA NAISSANCE ET S'ACCOMPAGNANT D'UN NANISME MAJEUR AVEC MICROMELIE (1, 43, 48, 49, 50).

1° - Chondrodysplasies non compatibles

avec la vie que nous mentionnons du fait du décès néonatal du frère du propositus.

a/ Nanisme thanathophore

Si l'aspect clinique du frère du propositus Moktar peut (par la description rapportée de l'enfant) rappeler cette chondrodysplasie avec taille à 40 cm, crâne volumineux, faciès présentant des bosses frontales, yeux un peu saillants, thorax étroit de longueur normale. L'atteinte osseuse est différente de celle de notre observation. En effet :

- . au niveau des membres, aspect trapu des diaphyses, absence de visualisation des métaphyses et épiphyses.
- . grosses anomalies vertébrales en forme de U ou de H avec élargissement des espaces intervertébraux au niveau dorsal et au contraire pincement de ceux-ci au niveau lombaire.
- . ailes iliaques très peu développées et carrées.

b/ Achondrogénèse

dont aucun des aspects radiologiques n'évoque notre observation : en effet, aspect voisin du nanisme thanathophore avec en plus atteinte du thorax, vertèbres et sacrum parfois non visibles.

2° - Chondrodysplasies avec nanisme à membres courts, compatibles avec la vie

Toutes les chondrodysplasies habituellement décrites diffèrent de celle de notre malade, par l'un des éléments suivants :

- aspect trapu des diaphyses
- présence de malformations associées
- atteinte localisée à un segment de membre
- anomalies vertébrales majeures
- signes biologiques associés.

a/ Chondrodysplasie avec aspect trapu des diaphyses

- l'achondroplasie

Aspect clinique différent : crâne beaucoup plus volumineux, brachycéphale, avec bosses frontales plus marquées, atteinte proximale au niveau des membres, mains en trident.

Aspect radiologique différent : diaphyses massives avec élargissement brusque des métaphyses. Parfois ostéoporose. Aspect carré des ailes iliaques, avec toit du cotyle horizontal. Anomalies vertébrales (avec modification de l'espace interpédiculaire augmenté au niveau dorsal, réduit au niveau lombaire).

- nanisme métatropique

Taille souvent normale à la naissance avec membres courts, thorax allongé, cyphoscoliose très précoce.

L'évolution est marquée par des déformations majeures des membres et du rachis.

b/ Chondrodysplasies avec malformations associées

- nanisme diastrophique

évoquant à la naissance l'achondroplasie mais avec présence de pieds bots, pouce anormalement implanté, kyste du lobule de l'oreille, et inconstamment fente palatine. Raideur articulaire.

- dysplasie où le nanisme n'est pas l'élément prédominant :

- Ellis VAN CREVELD
- Dystrophie thoracique asphyxiante de M. Jeune.

c/ L'atteinte des membres portant sur le segment proximal et distal chez notre enfant permet d'éliminer le groupe des nanismes mésoméliques.

d/ Chondrodysplasies avec atteinte vertébrale majeure :

- dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale.
- Maladie de KNIEST qui associe brièveté des membres, diminution de la

hauteur des corps vertébraux, bassin trapu, avec obliquité du trait du cotyle, gros genoux, transparence osseuse exagérée.

e/ Maladies de surcharges :

(Mucolipidoses

(Mucopolysaccharidoses.

B - MALADIES AVEC OSTEOPOROSE DIFFUSE

Une transparence osseuse analogue à celle de notre malade peut se rencontrer dans différentes affections sans rapport avec notre observation car ne s'accompagnant pas d'un nanisme aussi important.

a/ Dans le rachitisme

Une telle ostéoporose peut se rencontrer, jamais à début néonatal, avec dans ce cas une atteinte métaphysaire allant jusqu'à la fragmentation complète.

b/ L'ostéopathie des prématurés :

avec signes cliniques de rachitisme, ictère rétionnel, pneumopathie. Evolution en 3 à 6 mois vers la guérison.

c/ L'hyperparathyroïdie :

avec trabéculatation à large maille d'aspect pseudokystique et signes biologiques non retrouvés chez notre malade.

d/ Hypophosphatasie familiale dans sa forme fruste

mais absence de signe biologique évocateur.

e/ Les ostéopathies d'origine rénale :

qu'on observe dans les tubulopathies, les hypercalciuries idiopathiques, les acidoses tubulaires, le syndrome de Toni Debré Fanconi, le syndrome de Lowe. Mais notre malade présente une valeur fonctionnelle rénale normale, les seules manifestations ayant été les deux épisodes d'hématuries transitoires (compte d'Addis toujours normaux depuis).

f/ La maladie coeliaque

peut être éliminée par la simple anamnèse, bien qu'aucune biopsie jéjunale n'ait

été pratiquée.

g/ Certaines dysplasies osseuses constitutionnelles

- maladie de KNIEST déjà nommée
- Parake Durante et Lobstein
- Dysplasie fibreuse de Mac Cune Albright.

h/ Le traitement corticoïde

continu ne pourrait être évoqué chez ce malade porteur d'une insuffisance surrénale.

i/ de même que les ostéoporoses de décubitus.

C - MALADIES PRESENTANT UN RETARD DE L'AGE OSSEUX

Aucune des étiologies suivantes ne peut être retenue :

- Maladie coeliaque
- Myxœdème (un traitement thyroïdien a d'ailleurs été réalisé sans succès chez notre enfant : 5 cg d'extraits thyroïdiens par jour)
- Certaines maladies de surcharge :
 - . mucopolipidose
 - . mucopolysaccharidoses
- Certains nanismes avec anomalies morphologiques s'éloignant de notre propositus :
 - . Rubinstein - Taybi
 - . Silver
 - . Russel
 - . Aarskog - Scott
 - . dysplasie spondylo-métaphysaire.

D - CHONDRODYSPLASIES METAPHYSAIRES

Ce groupe s'éloigne de notre observation en ce qui concerne l'âge de découverte et la nature des lésions radiologiques décrites. Il nous a paru intéressant de les reprendre du fait des signes associés analogues à ceux rencontrés chez notre malade.

1° - La forme SCHMIDT (8)

s'éloigne le plus de notre cas : Aspect clinique de rachitisme avec nanisme, in-

curvation des membres, nouure para articulaire.

Radiologiquement : atteinte élektive des genoux et des hanches avec métaphyses élargies, de densité hétérogène, irrégulières dentelées, élargissement du cartilage de conjugaison.

Le seul point analogue intéressant est l'atteinte des phanères : cheveux clair-semés, sourcils rares ou absents.

2° - La forme JANSEN

qui semble une forme majeure de la précédente avec atteinte diffuse de toutes les métaphyses.

3° - La dysostose métaphysaire de type Mac Kusick (cartillage - Hair - Hypoplasia)

C'est elle qui attire toute notre attention. Dans sa thèse, HERMOUET (30) reprend l'étude de 11 cas de Cartillage Hair Hypoplasia (C.H.H.) décrits dans la littérature.

Ce syndrome se définit par l'association :

- . anomalies métaphysaires
- . atteinte des cheveux
- . troubles de l'immunité cellulaire.

Le tableau clinique comprend :

- l'âge de découverte variable.
- retard de taille important entre - 3 DS et - 6 DS avec micromélie, absence de déformation des membres, les extrémités sont courtes et trapues, les angles sont normaux.
- périmètre crânien et intellect normaux.
- anomalie des cheveux :
 - . cheveux fins et soyeux, cassants et rares avec troubles de la répartition des pigments (rares au niveau central), aspect tout à fait compatible avec notre observation (analyses microscopiques à 5 reprises. Dr VITTORI).
 - . les cils et sourcils sont rares, voire absents.
- hyperlaxité ligamentaire mais sans hypotonie segmentaire associée.
- troubles digestifs importants à type soit d'occlusion soit de diarrhée.

Etude radiologique :

Il faut tout d'abord signaler que certains cas de C.H.H. avaient été initialement confondus avec des achondroplases.

- l'âge osseux est normal.
- Cependant l'âge osseux calculé en différents points n'est pas le même (retard au niveau du carpe, mais pas au niveau du métacarpe).
- raccourcissement des os longs, dont la largeur est soit normale, soit diminuée.
- les métaphyses sont irrégulières, dentelées, présentant des images de pseudo-kyste, les anomalies prédominent au niveau des genoux.
- thorax réduit dans son diamètre sagittal.
- ailes iliaques petites.

- vertèbres petites avec espace interpédonculaire normal parfois subluxation antérieure de la 2^e ou 3^e cervicale.

L'étude du déficit immunitaire :

est souvent incomplète. Sur les 118 observations rattachables au C.H.H. (Thèse HERMONET, 1974), 11 seulement font état de ce déficit.

- Immunité humorale normale dans toutes les observations.
- Déficit de l'immunité cellulaire :
 - . suspecté sur la clinique : fréquence des infections respiratoires, otites, gravité de la varicelle.
 - . confirmé par la biologie : diminution du taux des petits lymphocytes circulants dans toutes les observations.

L'étude est complète dans les observations de FULGINETTI (62), HONG (31), LUX (26), KAITILA (35) et surtout JEUNE (Thèse HERMOUET) (30).

Nous avons reporté l'étude comparative de notre observation au syndrome de Mac Kusick dans le tableau suivant.

C.H.H. de
MAC KUSICK

PROPOSITUS

CLINIQUE

NANISME MICROMELIQUE	+	+
EXTREMITES COURTES ET TRAPUES	+	+
HYPERLAXITE LIGAMENTAIRE	+	+
MEMBRES PEU DEFORMES	+	+
CHEVEUX RARES ET FINS (+ HISTO)	+	+
INFECTIONS REPETEES	+	+
TROUBLES DIGESTIFS	+	0
BOSSES FRONTALES + ENSELURE NASALE	0	+
HYPOTONIE MUSCULAIRE	0	++
DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR	NORMAL	RETARD MOTEUR
		Intelligence normale (?)
MEMBRES BOUDINES	0	+
ONGLES HYPOPLASIQUES	0	+
HYPOPLASIE EMAIL DENTAIRE	0	+
ATTEINTES ENDOCRINIENNES	0	++

RADIOGRAPHIES OSSEUSES

METAPHYSES

SIEGE DES ATTEINTES	GENOUX, FEMUR et TIBIA, RADIUS et OS de MAIN	EXTR. Inférieure du FE- MUR presque EXCLUSIVE- MENT
ELARGISSEMENT	+	+
		(aspect de massue)
IRREGULARITE	+	0
DEFORMATION EN ACCENT CIRCONFLEXE	+	+

BASSIN

AILES ILIAQUES	SUBNORMALES	HYPOPLASIQUES et ARRONDIES
TOITS DES COTYLES	SUBNORMAUX	HORIZONTALISES

VERTEBRES

CORPS de VOLUME DIMINUE	+	+
ELARGISSEMENT DU DISQUE	0	+
OSTEOPOROSE	DISCRETE ou ABSENTE	MAJEURE
AGE OSSEUX	NORMAL	TRES RETARDE

IMMUNITE

LYMPHOPENIE	+	+
DEFICIT de L'IMMUNITE CELLULAIRE	+	+ (PARTIEL)
IMMUNITE HUMORALE	N	N

II - CHONDRODYSPLASIES ET DEFICITS IMMUNITAIRES

A - CHONDRODYSPLASIES (AUTRES QUE MAC KUSICK) ASSOCIEES A UN DEFICIT IMMUNITAIRE

1° - Les observations de Mac Kusick - Crosse (1966) (40)

correspondent à 2 enfants frère et soeur.

∇ Le 1er cas est un enfant de sexe féminin, de petite taille (50 cm à 4 mois, soit - 5,5 DS) dont les radiographies du squelette n'ont pas été pratiquées. Le décès est rapide à l'âge de 4 mois, à la suite d'infections récurrentes.

- les données biologiques objectivent une carence immunitaire combinée (agammaglobulinémie complète, taux de petits lymphocytes circulants très bas).

- à l'autopsie :

- . les os sont d'aspect chondrodysplasique (absence d'histologie).
- . au niveau de la rate : il n'existe aucun follicule lymphoïde (Thymus ?)
- . enfin, présence de nécrose locale au niveau des surrénales (++)

∇ Le 2ème cas est le frère de la précédente qui présente le même tableau clinique.

La biologie objective une absence de petits lymphocytes circulant ainsi qu'un déficit global en immunoglobuline.

- le bilan radiographique rappelle l'achondroplasie avec diminution de l'espace interpédonculaire lombaire, élargissement des métaphyses fémorales, mais le crâne est normal. (aspect qui fait éliminer un C.H.H. par Mac Kusick).

- les cheveux sont notés fins et soyeux (pas de microscopie).

- à l'autopsie, on retient :

- . une hypoplasie des follicules lymphoïdes de la rate et du thymus.
- . des dépôts lipidiques sur les surrénales.

2° - L'observation de FULGINETTI et collaborateurs (1966) (22)

L'auteur rapporte l'observation d'une vaccine généralisée chez une enfant de sexe féminin âgée de 26 mois, 1ère enfant de la famille. Blonde aux cheveux clairsemés, cette enfant a été classée achondroplase à la naissance (mais malheureusement aucun détail radiologique n'est précisé, si bien qu'il est impossible d'exclure un C.H.H.).

Sur le plan immunitaire, on retient :

- . une diminution du taux des anticorps aux antigènes naturels avec ce-

pendant taux d'immunoglobulines normal qui fait parler de dysglobulinémie.

. une diminution des petits lymphocytes circulants et retard de rejet de greffe fait à titre thérapeutique sur la peau nécrosée.

L'auteur conclut déficit immunitaire cellulaire.

3° - L'observation de DAVIS et Collaborateurs 1966 (12)

concerne le cas suivant :

Il s'agit d'un enfant de sexe féminin né à terme poids de naissance 2240 g (non mesuré), atteint de nanisme à membres courts avec petite cavité thoracique (P.T. à 25 cm pour un PC à 36,5 cm) et tableau de détresse respiratoire.

A 3 semaines sont constatées : anémie, éruption morbiliforme, diarrhée et infections multiples.

Le décès survient à 3 mois après avoir porté le diagnostic d'agammaglobulinémie de type Suisse (Ig = 0, absence de petits lymphocytes circulants, IDR à la PHA négatif)

Aucun détail radiologique n'est rapporté.

A l'autopsie :

- au niveau du thymus : aucun lymphocyte ni corpuscule de Hassal n'est retrouvé.
- les os présentent des anomalies dans les colonnes du cartilage et dans l'ostéogenèse compatibles avec une achondroplasie.
- il n'y a pas d'atteinte endocrinienne.

4° - Observation d'ALEXANDER et DUMBAR (2) (1967)

Elle concerne 2 cas d'alymphoplasie thymique chez des enfants présentant un nanisme à membre court. La découverte des anomalies osseuses est fortuite lors d'une urographie intraveineuse chez l'un, lors d'un lavement baryté chez l'autre. Cette découverte a conduit à un bilan osseux complet, montrant :

- . un bassin petit avec ischion court et épais
- . une brièveté et un aspect trapu des os longs avec élargissement métaphysaire.
- . une diminution de la hauteur des corps vertébraux avec lordose lombaire exagérée.
- . un crâne normal.
- . des côtes aux extrémités antérieures élargies.

5° - L'observation de GATTI et Collaborateurs (1969, (24))

concerne un frère et une soeur.

∇ Le premier enfant de sexe masculin, né à terme, présente un poids de 2050 g et une taille de 35 cm à la naissance avec membres supérieurs et inférieurs courts et hypospade. L'enfant est alors considéré porteur d'achondroplasie.

A dix jours de vie, survenue d'une septicémie à staphylocoques.

A 5 mois, reprise du tableau infectieux qui nécessite une nouvelle hospitalisation où l'on note une calvitie complète, une absence de cils et sourcils, un aspect épais de la peau et du panicule adipeux. La biologie objective un déficit en immunoglobulines associé à un taux de petits lymphocytes anormalement bas. L'enfant reçoit une transfusion pour anémie qui sera corrigée. Le décès survient 12 jours plus tard (rejet ?).

▽ Le deuxième enfant est la soeur de l'enfant précédent.

- Née au terme d'une grossesse de 34 semaines de gestation, le poids de naissance est de 1800 g, la taille de 38 cm à la naissance et le diagnostic de chondrodysplasie atypique est porté.
- à 2 mois, la survenue d'un tableau clinique associant eczéma, otite et toux motive un bilan biologique qui montre un déficit en immunoglobulines, un essai d'injections intramusculaires de gammaglobulines est tenté.
- à 6 mois, on note un échec de la thérapeutique substitutive, une calvitie complète, un poids à 5,8 kg pour une taille à 51 cm. La photographie de cet enfant à cet âge nous frappe par l'existence de membres courts boudinés analogues à ceux de notre propositus.
- le bilan biologique effectué à 6 mois objective :
 - . un déficit complet en immunoglobuline associé
 - . à un déficit immunitaire cellulaire (absence de petits lymphocytes circulants, TTL à la PHA négatif, tests cutanés (DNFB - Candidine) négatifs).
- le décès de l'enfant survient à 7 mois dans un tableau infectieux sévère.

▽ Le bilan radiologique montre la même atteinte chez les 2 enfants :

- A la naissance, on peut noter :
 - . une brièveté des os longs
 - . des métaphyses élargies
 - . des ailes iliaques peu développées
 - . un espace interpédonculaire vertébral normal
- A l'âge de 5 mois, l'un des 2 enfants présente une augmentation de son espace interpédonculaire, l'autre un élargissement du bord antérieur des côtes (comme notre propositus Mohamed).

▽ L'Anatomopathologie est identique dans les 2 cas : avec un thymus présentant une hypoplasie (Pds < 2 g) compatible avec l'agammaglobulinémie de type Suisse.

- . une absence de follicule lymphoïde qu niveau de la rate.

6° - L'observation de SUTCLIFF et Collaborateurs 1971 (64)

Dans un article général portant sur les déficits immunitaires associés aux nanismes à membres courts, l'auteur expose le syndrome de Mac Kusick et deux observations personnelles différentes mais en les mentionnant seulement :

- 1er cas : il s'agit d'un garçon atteint d'un nanisme à membres courts non classé (mais différent du Mac Kusick). Les radiographies du squelette ne sont pas décrites. Il n'y a pas d'atteinte des cheveux. Cet enfant présente des infections récidivantes en rapport avec un déficit immunitaire humoral, l'immunité cellulaire étant normale (taux des petits lymphocytes circulants normal, TTL à

PHA normal). Cet état permet la survie de l'enfant.

- le 2ème cas est une enfant de sexe féminin présentant le même tableau et qui décède de septicémie à l'âge de 9 ans.

7° - Observation de GOTOFF et Collaborateurs 1972 (27)

Il s'agit d'une observation intéressante par les analogies présentées avec la nôtre.

C'est un enfant de sexe féminin chez qui l'on porte dès la naissance le diagnostic d'achondroplasie avec peau épaisse (Pds et taille non précisés).

A l'âge de 4 mois, on l'hospitalise pour un tableau d'infection pulmonaire grave et l'on note les éléments suivants : présence d'adénophlegmons, membres courts infiltrés présentant des bourrelets, présence de cheveux mais absence de cils et de sourcils.

Les radiographies du squelette montrent :

- . un crâne normal
- . une diminution de la hauteur des vertèbres avec augmentation de l'espace interpédonculaire
- . la brièveté des os longs avec élargissement des métaphyses
- . des ailes iliaques petites et carrées, avec horizontalisation du toit du cotyle.

Le laboratoire objective un déficit immunitaire combiné avec :

- . diminution des immunoglobulines, absence d'Allohémagglutinines
- . diminution du taux des petits lymphocytes circulants TTL à la PHA négatif, IDR à la Candidine négative.

Le décès survient à 5 mois

L'autopsie confirme l'aplasie thymique.

8° - Observation de SAY et Collaborateurs 1972 (54)

L'auteur rapporte le cas de 2 jumeaux :

- l'un présentant un déficit immunitaire associé à une pathologie osseuse.
- l'autre ne présentant qu'un déficit immunitaire.

¶ Le 1er enfant de sexe masculin, pesant 2500 g à la naissance est le 9è enfant de la fratrie dont sept sont décédés avant l'âge de 9 mois de cause inconnue (3 garçons, 4 filles).

Dès l'âge de 1 mois, il présente des épisodes de bronchites à répétition. La première hospitalisation survient à l'âge de 6 mois pour une infection pulmonaire sévère. Le poids est alors de 3,9 kg, la taille 60 cm, le PC 37 cm, le PT 38 cm. Sur la radiographie pulmonaire on note un élargissement de la jonction chondrocostale et un bord antérieur des côtes concave. Aucun autre examen radiologique n'a été effectué, l'enfant étant décédé quatre jours après une transfusion dans un tableau de détresse respiratoire.

L'autopsie révèle :

- . une aplasie thymique
- . des lésions surrénales à type de dépôts lipidiques sur la corticale alors que la médullaire est normale.
- . aucune histologie osseuse n'est rapportée.

7 Le 2ème enfant présente à l'âge de 6 mois un tableau d'infection pulmonaire sévère n'entraînant cependant pas de décès. Il ne présente pas d'anomalie osseuse. Les IDR sont négatives, le TTL est positif en présence de PHA. Une biopsie ganglionnaire est réalisée, montrant un aspect vide des zones thymodépendantes. Aucune autre investigation n'est rapportée.

9° - L'observation de DEFUE H. DUFFEY en 1974 (14)

rapporte le cas d'un enfant de sexe masculin pesant 3 kg à la naissance et présentant une petite taille (non mentionnée) avec membres courts.

A 5 mois, des épisodes d'infections pulmonaires très graves avec lésions d'emphysème nécessitent l'hospitalisation. On découvre une hypogammaglobulinémie avec IgA nulles, IgM à 60 mg/l, IgG à 200 mg/l. L'immunité cellulaire est normale (nombre de petits lymphocytes circulant normal. Tests cutanés positifs, TTL à la PHA normal).

L'analyse radiologique rapproche ce cas de celui de GATTI et Col. En effet, il existe :

- . une ostéoporose diffuse
- . des cols fémoraux très larges en coxa volga
- . des métaphyses claires, ondulées et en accent circonflexe au niveau inférieur du fémur.
- . un aspect en cupule des métaphyses au niveau des poignets et des chevilles.

Le décès survient à 5 mois, l'autopsie pratiquée est négative.

B - ETUDE DU DEFICIT IMMUNITAIRE DANS LE SYNDROME DE MAC KUSICK A TRAVERS LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous reportons ici le tableau de FULGINETTI (1973) (62) auquel sont rajoutées les 2 observations de JEUNE (30).

Sur les 118 observations colligées en 1975 et rattachables à un cas de Mac Kusick, 11 seulement ont bénéficié d'un réel bilan immunitaire dont 4 d'un bilan complet (LUX (46) - JEUNE, Thèse Y. HERMOUET (30)).

De l'étude des bilans immunitaires effectués, il ressort les notions suivantes :

- intégrité de l'immunité humorale
- déficit de l'immunité cellulaire, plus ou moins marqué, permettant le plus souvent une survie normale.

C - ETUDE SYNTHETIQUE

L'aspect très polymorphe et le manque de précisions radiologiques des atteintes osseuses rapportées dans ces observations nous ont conduit à reprendre leur classification selon le type de déficit immunitaire présenté.

Trois groupes sont ainsi individualisés :

- chondrodysplasie à membres courts autre que Mc Kusick + déficit immunitaire humoral.
- chondrodysplasie à membres courts autre que Mc Kusick + déficit immunitaire mixte.
- chondrodysplasie à membres courts autre que Mc Kusick + déficit immunitaire cellulaire.

AUTEURS	Sexe	Rang dans la fratrie	Age et mode de découverte	Taille	Atteinte cheveux	Autres anomalies associées	Atteinte osseuse	Examens immunitaires réalisés	Evolution
SUTCLIFFE 1971	M	?	?	?	0	0	nanisme à membres courts non classé, mais ≠ Mc Kusick	↓ - Ig (G, A, M) - pts lymphocytes circulants normaux TTL PHA NaI "	survie
	F	?	8 ans	?	0	0	"	"	DC à 9 ans (septicémie)
DEFUE 1974	M	1	4 m.	?	?	?	ostéoporose ++ tête fémorale en coxa volga ++ métaphyses claires ++ en accent circonflexe ++	↓ - Ig (G, A, M) - IDR + petits lymphocytes normaux TTL PHA NaI	DC à 5 mois (septicémie)

I - Chondrodysplasie à membres courts (autre que Mc Kusick) + Déficit Immunité humorale.

AUTEURS	Sexe	Rang dans la fratrie	Age et mode de découverte	Taille	Atteinte cheveux	Autres anomalies associées	Atteinte osseuse	Examens immunitaires réalisés	Evolution
Mac KUSICK CROSS 1966 (cas familial)	F	1	4 m.	- 5,5 DS à 4 mois	?	0	Radios non faites	↓ IgG, IgA, IgM ↓ pts lymphoc.	DC rapide Autopsie : - chondrodysplasie - absence de follicules lymphoïdes (rate) - nécrose focale des S.R. ++
	M	2	4 m.	- 5 DS à 4 mois	fins et soyeux	0	aspect "achondroplasique" mais : - crâne normal	↓ IgG, A, M ↓ pts lymphoc.	DC rapide Autopsie : - hydroplasie thymique - dépôt lipidique SR ++
DAVIS 1966	F	2	3 sem.	T ? PT 25cm TC 34cm P 2240g	?	0	"Achondroplasie"	- Ig = 0 - ↓ pts lymphoc. TTL < 0	DC à 3 mois Autopsie : - aplasie thymique - endocrine RAS - os : anomalies chondrales
ALEXANDER 1967	- ? 2 cas - ?	?	? infection	T ? (taille petite)	?	0	chondroplasie atteignant - bassin - mb - colonne - thorax	?	DC à 4 mois Autopsie ?

II - Chondrodysplasie à membres courts (autre que Mc Kusick) + Déficit Immunitaire cellulaire et humorale.

AUTEURS	Sexe	Rang dans la fratrie	Age et mode de découverte	Taille	Atteinte cheveux	Autres anomalies associées	Atteinte osseuse	Examens immunitaires réalisés	Evolution
GATTI 1969 (cas familial)	M	1	10 j.	T = 35cm P = 2050g	Calvitie à 5 mois	hypoplasie + aspect épais de la peau +	- os court - métaph. - élargies - ptes ailes iliaques - espace interpé- - donc. normal	- pt lymphoc. - Ig	DC à 5 mois Autopsie : hypoplasie thymique
	F	3	2 m.	T = 38cm P = 1800g	Calvitie à 6 mois	aspect boudiné +++	- âge osseux normal -idem-	- pt lymphoc. - Ig	DC à 6 mois Autopsie : idem
GOTOFF 1972	F	?	4 m.	T ? mb courts	- chev. nx - pas de cils ni sourcil	Aspect boudiné ++	- crâne nal - Hteur des vert. - os longs trapus - ptes ailes iliaques + toit coty- - le horiz. +	- pt lymphoc. - IDR < 0 - TTL à PHA < 0 - Ig	DC à 5 mois Autopsie : aplasie thymus
SAY 1972	M	9 (7 DCD avant 9 mois Cause ?)	6 m.	T à - 3 DS à 6 mois	?	0	chondrodysplasie non classée	0	Aplasie thymique

III - Chondrodysplasie à membres courts (autre que Mc Kussick) + déficit immunitaire cellulaire et humoral.

AUTEURS	Sexe	Rang dans la fratrie	Age et mode de découverte	Taille	Atteinte cheveux	Autres anomalies associées	Atteinte osseuse	Examens immunitaires réalisés	Evolution
FULGINETTI	F	1	26 m. Vaccine	?	blond clairsemés	0	classée "achondroplasia" à la naissance	• pts lymphoc. • retard rejet de greffe • Ig normales	survie

IV - Chondrodysplasie à membres courts (autres que Mc Kusick) + déficit immunité cellulaire.

AUTEURS	Nbre de cas	Immunité humorale	Immunité cellulaire	Clinique	Evolution
Mac KUSICK (39-41)	77	R.A.S.	lymphocytes non précisés Im. cel. non étudiée	varicelles graves infections respira- toires - diarrhée	3 décès
LUX et Col. (46)	2	- taux d'immunoglobulines normal - capacité de synthèse des A.C. normale	- lymphocytes 156 à 640/mm ³ - retard rejet homogrefe - hypersensibilité retardée faible - TTL à PHA négative	varicelles sévères infection respira- toire bronchectasie	pas de décès
FULGINETTI (62)	1	Immunoglobulines norma- les	- lymphocytes : 156-640/mm ³ - TTL à PHA = 0	varicelle sévère	pas de décès
HONG (31)	1	Immunoglobulines norma- les	- lymphocytes 1200/mm ³ - TTL à PHA = 0	vaccine	pas de décès
LOWRY et Col. (45)	1	Immunoglobulines norma- les	- lymphocytes = 1 786/mm ³	varicelle grave	
BEALS (4)		Immunoglobulines norma- les	lymphopénie	Infection respira- toire	pas de décès
FAUCHIER (16)	2	Immunoglobulines non précisées - Idem -	non signalées	R.A.S.	2 décès
IRWIN (32)	1				pas de décès
KAITILA (35)	30	Immunité humorale nor- male	- pas d'anomalie du nbre des petits lymphocytes - TTL : mauvaise réponse		non précisé
JEUNE - HERMOUËT (30)	2	Immunoglobulines norma- lisées à l'âge de 6 ans Immunoglobulines norma- les	- lymphocytes 384 - 2936/mm ³ - TTL à la PHA : réponse faible	varicelle - sinu- site - otites	2 décès

Exploration de l'Immunité dans le syndrome de Mac KUSICK d'après FULGINETTI (61).

III - CHONDRODYSPLASIE ET TROUBLES ENDOCRINIENS

Les associations (chondrodysplasies - diabète
(chondrodysplasies - diabète - déficit en GH

sont rares. Trois observations sont reportées.

Le manque d'exploration biologique des enfants chondrodysplasiques rentre certainement en jeu pour beaucoup dans la rareté des cas publiés.

A - L'OBSERVATION DE SHARMA ET COLLABORATEURS (J.A.M.A. 1972) (56).

rapporte le cas d'un enfant présentant un nanisme à membre court de type diastrophique. Le nanisme est évident dès la naissance (Poids : 3150 g, T = 43 cm, PC = 36 cm, PT = 33 cm) et s'accompagne d'un ensemble polymalformatif : pieds bots, fente palatine, plis palmaire unique, lordose lombaire et scoliose dorsale. A 6 mois la taille est à - 8 DS/âge, le poids à - 4 DS/âge, les mains sont notées courtes et épaisses.

Les données du laboratoire sont les suivantes :

- l'élimination des mucopolysaccharides et la chromatographie des amino-acides urinaires sont normales.
 - la cholestérolémie (1,84 g/l), la triglycéridémie (68 mg/100 ml) et l'électrophorèse des lipoprotéines sanguines sont normales.
 - l'hyperglycémie provoquée par voie orale selon un protocole identique au nôtre, montre une élévation anormale de la glycémie.
- | | | | | | |
|-----|------|---|----------|---|----------|
| Tps | 0 | : | glycémie | = | 0,9 g/l |
| | 30' | | | = | 2,1 g/l |
| | 60' | | | = | 2,4 g/l |
| | 120' | | | = | 2,08 g/l |
| | 180' | | | = | 1,4 g/l |
- l'hormone de croissance est à 9 ng/100 ml après stimulation hypoglycémie par insuline.
 - la fonction surrénalienne est normale (Test à la B 1-24 corticotrophine et au Metopiron normaux).

Le bilan radiologique objective :

- un retard de l'âge osseux
- une brièveté des os longs qui présentent une atteinte métaphysaire (non précisée dans le texte).
- une horizontalisation du toit des cotyles.
- le crâne et le rachis sont normaux.

B - L'OBSERVATION DE COLLIP, SHARMA ET COLLABORATEURS 1972 (9)

concerne l'étude de 24 malades achondroplases (ou considérés comme tels), chez lesquels les auteurs ont pratiqué une hyperglycémie provoquée par voie orale et un dosage d'hormone de croissance sous stimulation par Insuline.

1° - L'hyperglycémie provoquée

- le protocole utilisé est analogue au nôtre.

- les auteurs considèrent comme anormales les H.G.P. qui présentent 3 résultats de glycémies supérieurs aux taux suivants :

Temps 30'	glycémie =	1,1 g/l
60'	=	1,7 g/l
120'	=	1,2 g/l
180'	=	1,1 g/l

- sur 24 H.G.P. réalisées, 16 sont anormales avec un pic glycémique anormal au-delà de 90 mn.

L'insulinémie n'a été dosée que lors de 2 H.G.P. une fois son élévation est normale, l'autre fois très augmentée (288 μ u/ml).

Les auteurs apportent le commentaire suivant :

1 % des enfants normaux, 20 % des enfants obèses ont une H.G.P. perturbée (étude antérieure personnelle sur un nombre de cas non précisé), l'observation présente le cas de 16 H.G.P. perturbées dans une population de 24 achondroplasies soit 66 %. La différence peut être retenue significative et suggère que les achondroplases ont un métabolisme glucidique déficient (notion suggérée également dans une étude concernant le métabolisme glucidique in vitro de cartilage de lapins achondroplases (SHEPART (57))).

2° - Le dosage de G.H. sous stimulation insulínique pratiqué

chez les 24 enfants achondroplases a révélé des taux anormalement bas dans 8 observations (taux de G.H. < 5 ng/100 ml). Ce déficit en G.H. a été confirmé chez chaque enfant pendant plusieurs années consécutives.

C - L'OBSERVATION DE PFEIFFER (52)

Il s'agit d'un enfant présentant un nanisme majeur (Poids 1760 g, taille 36 cm, PC 29 cm (pour un âge gestationnel de 36 semaines)), issu de parents apparentés (coefficient de consanguinité : 1/64). Associé à ce nanisme il existe un retard du développement psycho-moteur, des anomalies cutanées à type de lymphoedème (++) et un hypogénitalisme (++).

Le bilan radiologique objective : un retard de l'âge osseux (++) , des têtes fémor-

rales disloquées, des diaphyses fémorales incurvées (+), des ailes iliaques petites en forme d'oreille d'éléphant (++) avec horizontalisation du toit du cotyle (+).

A 9 mois : le malade présente un diabète nécessitant une insulinothérapie. Peu de temps après il décède.

L'autopsie révèle :

- d'importantes anomalies cérébrales à type d'hydrocéphalie, d'atrophie cérébrale et de lissencéphalie.
- une surcharge lipidique hépatique.
- une augmentation du tissu conjonctif avec diminution des ilots de Langerhans au niveau du pancréas.
- enfin une HYPOPLASIE thymique.
- les surrénales sont normales.

IV - L'INSUFFISANCE SURRENALE

Notre étude porte ici sur :

- la nature étiologique et l'insuffisance surrénale présentée par le malade,
- les associations décrites, particulièrement
 - . ISR et diabète
 - . ISR et déficit immunitaire.

A - ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE SURRENALE

1° - La lecture de notre observation permet d'éliminer :

- l'hypoaldostéronisme primaire et l'hyperplasie congénitale des surrénales.
- les hypoplasies surrénales de type anencéphalique (11, 26, 33)
- la maladie d'Addison (34)
 - plus tardive, caractère acquis, soit d'origine tuberculeuse, soit due à une rétraction corticale des surrénales, avec fréquence des A.C. antisurrénaux dans les deux premières années d'installation.
- l'hypoplasie post-hémorragique des surrénales : (11 - 33) qui se manifeste sous forme d'ISR aiguë souvent mortelle, avec perte de sel, absence de pigmentation initiale, calcification secondaire des hématomes. Dans certains cas, l'I.S.R. n'est que transitoire. Dans notre observation, il est difficile de retenir cette étiologie, en effet : l'absence d'accouchement traumatique, l'existence de pigmentation dès la naissance, l'absence de calcification surrénalienne, plaident contre une telle hypothèse.

2° - La discussion est permise entre les 2 formes suivantes :

- l'hypoplasie des surrénales de type récessif lié à l'X. (11 - 35).

Dans cette affection l'aspect cytologique des surrénales est analogue à celui d'une surrénale de fœtus de 5 mois avec cortex aminci formé de grandes cellules à cytoplasme éosinophile finement granuleux, noyau hypochromatique nucléolé. On ne retrouve pas les 3 couches cellulaires habituelles du cortex.

L'atteinte du cortex surrénalien est primitive, l'hypophyse est normale (taux d'ACTH plasmatique élevé).

L'enfant présente une mélanodermie, le début de l'ISR est plus ou moins précoce.

- l'hypoplasie surrénale de type cytomégaly récessif autosomique (11, 26).

Les lésions sont bilatérales, le cortex surrénalien est de type adulte

avec 3 couches différenciées mais très aminci et en profondeur existe une couche assez épaisse de cellules foetales.

Sur le plan clinique, rien ne différencie cette forme de la précédente.

(A côté de ces 2 formes est décrit un type d'ISR sporadique avec cellules cytomégaliennes qu'on ne peut évoquer étant donné le caractère familial de notre observation).

En absence de fille atteinte et/ou d'analyse anatomique, on ne peut trancher entre la forme récessive liée à l'X et la forme récessive autosomique mais l'association avec les autres éléments des syndromes (qui eux sont récessifs autosomiques pour la plupart) fait pencher vers la 2ème hypothèse.

B - LES ASSOCIATIONS DECRITES

1° - Association insuffisance surrénale - diabète.

- Il s'agit d'une association rare chez l'enfant puisque nous n'avons pu retrouver que 13 observations dans la littérature (6, 21, 28, 37, 38, 42, 44, 47, 48, 58, 60, 65) depuis le 1er cas décrit par SIMPSON en 1932 (58).

- deux situations chronologiques peuvent s'observer :

- . le diabète peut précéder l'insuffisance surrénale 9 fois sur 13. la traduction clinique étant alors la grande sensibilité du malade à l'Insuline, avec passage à un diabète instable.
- . l'ISR peut précéder le diabète sucré (4 cas sur 13) on assiste à une aggravation de l'ISR rapidement mortelle si le diabète n'est pas diagnostiqué.

2° - Association insuffisance surrénale - carence immunitaire

Cette association est encore plus rare, nous n'avons trouvé qu'une observation publiée par FRANÇOIS et Col. (19 - 20).

Dans cette observation, les auteurs rapportent le cas d'un enfant dont l'histoire clinique est la suivante : antécédents infectieux depuis la 1ère enfance, découverte d'un déficit en IgA à l'âge de 6 ans, maladie d'Addison à l'âge de 8 ans. Ils évoquent la particularité d'une coexistence déficit immunitaire - pathologie auto-immune, déjà rencontrée dans d'autres domaines de la pathologie. Nous ne pouvons soulever la même hypothèse d'association dans notre observation qui diffère de celle de François par le type de carence immunitaire et par le type d'insuffisance surrénale.

3° - Nous n'avons trouvé

aucune association décrite :

- Insuffisance surrénale périphérique - Déficit en GH.
- Insuffisance surrénale périphérique - Hypogonadisme.
- Insuffisance surrénale - chondrodysplasie.

CONCLUSIONS

L'observation d'un enfant présentant l'association Chondrodysplasie - déficit immunitaire - atteinte pluri-endocrinienne est rapportée. Cet enfant, actuellement âgé de 3 ans, est hospitalisé dans le Service de Clinique Médicale Infantile du Pr JEUNE, Hôpital DEBROUSSE à LYON.

LA CHONDRODYSPLASIE se caractérise par :

- des signes radiologiques et cliniques dès la naissance,
- un nanisme majeur micromélique qui s'accentue (Taille à - 5 DS à naissance, - 10 DS à 3 ans) tout en devenant plus harmonieux.
- une ostéoporose diffuse avec retard considérable de l'âge osseux, aspect gracile des os longs, hyperclarté des métaphyses et déformation de celles-ci en accent circonflexe (extrémité inférieure du fémur).
- s'y ajoutent un coxa-valga fémoral, des ailes iliaques petites et arrondies avec horizontalisation du toit des cotyles.
- il n'y a pas d'anomalie importante au niveau du crâne, du rachis ou du thorax.
- aucun trouble métabolique responsable de cette atteinte osseuse n'a pu être mis en évidence.

LA CARENCE DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE avec déficit partiel quantitatif et qualitatif en Lymphocytes T, est bien supportée sur le plan clinique depuis l'âge de 20 mois.

L'ATTEINTE POLY-ENDOCRINIENNE comporte :

- une insuffisance surrénale périphérique à début néonatal,
- un déficit en hormone de croissance,
- un état pré-diabétique avec glycosuries transitoires et déficit insulinaire,
- un hypogonadisme.

Il existe en outre UNE ATTEINTE DE L'ECTODERME ET DU MESODERME qui se traduit par une anomalie de la pigmentation des cheveux, une hypoplasie de l'émail dentaire, une hypotrophie musculaire, une hyperlaxité ligamentaire, une augmentation du panicule adipeux avec présence de bourrelets donnant à l'enfant un aspect de "bonhomme Michelin".

L'étude clinique de la fratrie et l'enquête génétique conduisent à retrouver le caractère familial de cette affection avec grande probabilité de transmission sur le mode récessif autosomique.

Une revue de la littérature pédiatrique concernant les cas comportant une ou plusieurs des associations présentées, est réalisée.

De cette étude, il ressort :

- l'impossibilité de classer notre observation dans un cadre nosologique précis, tant en ce qui concerne la chondrodysplasie que l'ensemble des manifestations.
- les observations associant déficit de l'immunité cellulaire et chondrodysplasie sont rares. Elles rentrent pour la plupart dans le cadre du Syndrome de MAC KUSICK avec lequel notre malade présente seulement quelques ressemblances.
- des analogies morphologiques ou symptomatiques avec certaines observations de la littérature ont été relevées :
 - . chondrodysplasie et déficit immunitaire mixte -
 - . chondrodysplasie et diabète -

- . chondrodysplasie et déficit en hormone de croissance -
- . chondrodysplasie et atteinte ectodermique

Mais aucune de ces associations n'explique la situation de notre patient.

- l'existence de l'atteinte simultanée du tissu osseux, musculaire, sous-cutané, ligamentaire, des cellules de l'immunité cellulaire et l'existence de cas voisins dans la littérature laissent à penser que le trouble initial de l'affection serait un dérèglement de la différenciation mésenchymateuse.

Il semble s'agir donc d'un nouveau syndrome à caractère familial qui s'intègre dans le cadre des chondrodysplasies avec carence immunitaire.

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Sud-Ouest

Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse

Professeur J.M. ROBERT

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 26 MAI 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALAIN, AUREXIE, BOHIN et MARTIN Cl.
Etude analytique des ostéochondrodysplasies reconnaissables à la naissance.
Med. Infantile 1975, 1, 11.
- 2 - ALEXANDER W.J., DUNBAR J.S.
Unusual Bone changes in thymic alymphoplasia.
Société européenne de radiologie pédiatrique 1967, 4, 389.
- 3 - BALLEST J.J.
Modèles de différenciation lymphocytaire in vitro - Application à l'étude des déficits immunitaires.
Arch. Franç. Ped. 1976, 10, 1021.
- 4 - BEALS R.K.
Cartilage Hair Hypoplasia a case of report.
J. Bone Jt. Surg. (Amer.) 1968, 50, 1245.
- 5 - BIGGAR W.D., GOOD R.A., PARK B.H.
Immunologic reconstitution of a patient with combined immuno-deficiency disease.
The J. of Pediatrics 1972, 2, 301.
- 6 - BURKE G., EMMANUEL B.
Addison's disease and diabete mellitus in a adolescent.
Clin. Pediat. 1965, 4, 543.
- 7 - CHRISTIAN J.E. and Col.
Sisters with low birth weight dwarfism, congenital anomalies and dys-gammaglobulinemia.
Amer. J. Dis. Child. 1971, 12, 529.
- 8 - CLERC Marc
La Dysostose métaphysaire.
Thèse Lyon, 1965.
- 9 - COLLIP Platon J.P., SHARMA, THOMAS J., VADDANAHALLY M.D., MADDAIAH, SLIANE Y., MEADOW
Abnormal glucose tolerance in children with achondroplasia.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 11, 682.
- 10 - Mc CRACKEN G.H., REYNOLDS R.C.
Primary lymphopenic immunologic deficiency.
Amer. J. Dis. Child 1970, 2, 143.
- 11 - DAVID M., MAMELLE J.C.
Hypoplasie surrénale J. P. P. 1974, 101.

- 12 - DAVIS J.A.
A case of Swiss type agammaglobulinemia and achondroplasia.
Brit. Med. Journal 1976, 1371.
- 13 - DEBRAY H., POISSONNIER M., BRAULT J. (+), D'ANGELY S.
La chondrodysplasie métaphysaire. A propos d'une étude familiale.
An. de Ped. 1975, 3, 253.
- 14 - DEFUE H, DUFEY
Short limbed dwarfism. Possibly metaphysal chondrodysplasia with immunoglobulin deficiency.
Birth defects 1974, 12, 445.
- 15 - DISCHINO M.
Déficit immunitaire combiné sévère avec déficit en adénosine desaminase.
Thèse Lyon 1976.
- 16 - FAUCHIER C., REGY J.M., COMBE P.
Nanisme diastrophique - Dysostose métaphysaire.
Ann. Ped. 1970, 17, 876.
- 17 - FEIGIN R.D., MIDDELKAMP and associated.
Agammaglobulinemia and thymic dysplasia associated with ectodermal dysplasia.
Pediatrics 1971, 47, 143.
- 18 - FOURNIER A., PAULT A., COUSIN J., HUGUET J. et ALLUIN C.
L'insuffisance surrénale du nourrisson.
Pédiatrie 1972, 3, 243.
- 19 - FRANÇOIS R., ROSENBERG D., BERTRAND J., MANUEL Y.
Insuffisance surrénalienne et carence immunitaire.
Min. Pediatrica 1967, 13, 584.
- 20 - FRANÇOIS R., ROSENBERG D., BERTRAND J. et col.
Déficit en immunoglobuline et insuffisance surrénale.
Association possible d'une carence immunitaire et d'une affection auto-immune.
Ann. de Pédiatrie 1967, 11, 2778.
- 21 - FRANÇOIS R., PINÇON J.A., DAVID L., POUSSET G.
Association diabète maladie d'Addison chez l'enfant.
Arch. Franç. Ped. 1970, 4, 371.
- 22 - FULGINETTI V.A., HATHAVAY W.E.
Agammaglobulinemia and achondroplasia.
Brit. M.J. 1966, 2, 242.
- 23 - GARNIER Ph E., LUTON J.P., LEPRAT J., BRICAIRE H.
Hypercalcémie au cours de l'insuffisance surrénale primitive.
Rev. Franç. End. Clin. 1972, 5, 391.

- 24 - GATTI R.A., PLATT N., POMERANCE H.H., HONG R. and Col.
Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short limbed-dwarfism and ectodermal dysplasia.
The J. of Ped. 1969, 4, 675.
- 25 - GILLY R., MAMELLE J.C., DAVID M., RIOU D., GILLY J., TROUILLAS J., DUTRUGE J.
Hypoplasie surrénalienne congénitale de type cytomégalye forme récessive liée au sexe.
Arch. Franç. Ped. 1975, 2, 139.
- 26 - GILLY J. et TROUILLAS J.
Hypoplasie surrénale primitive. Etude histologique à propos de 3 cas chez l'enfant.
Lyon Médical 1974, 231, 1179.
- 27 - GOTOFF S.P., ESTERLY N.B., GOTTBATH E., LIEBNER E.J., LAJVARDI S.R.
Granulomatous reaction in an infant with combined immunodeficiency disease and short limbed-dwarfism.
The J. of Ped. 1972, 80, 1010.
- 28 - GOULD K.S., SHELVIN G.L.
Addison's disease and diabete mellitus in adolescence.
An. Intern. Med. 1955, 43, 1092.
- 29 - HAWORTH J.C., HOOGSTRATEN, TAYLOR H.
Thymic alymphoplasia.
Arch. Dis. Child. 1967, 1, 42.
- 30 - HERMOUET Y.
Contribution à l'étude de la dysostose métaphysaire de type Mac Kusick
Thèse Lyon 1974.
- 31 - HONG R., HUANG S.W., LEVY R.I., DAVENPORT G., BACH M.L., BACH F.H., AMMAN A.J., BORTIN M. and KAY H.E.
Cartilage - hair - hypoplasia : effect of thymus implants.
Cellular Imm. Immunopath. 1972, 1, 15.
- 32 - IRWIN G.
Cartilage - hair - hypoplasia, variant of familial metaphyseal dysostosis.
Radiology 1966, 86, 926.
- 33 - JEUNE M.
Les insuffisances surrénales chroniques du nourrisson et de l'enfant.
Journée parisienne de pédiatrie, 1974, 69.
- 34 - JEUNE M., BOVIER LAPIERRE M.
La maladie d'Addison chez l'enfant.
Journée parisienne de pédiatrie 1974, 127.

- 35 - KAITILA I.I., SAVILHATI E., KUITENEN P., PEREENTUPAL I.
Cartilage Hair Hypoplasia, a common form of dwarfism in Finland.
Cit. Pediat. Res. 1974, 8, 440.
- 36 - KEIGHTLEY R.G., LANTON A.R., COOPER M.D., YURVIS E.J.
Successful fetal liver transplantation in a child with severe combined immunodeficiency.
Lancet 1975, 2, 850.
- 37 - KENNA A.P.
Addison's disease and diabete mellitus.
Arch. Dis. Child. 1967, 223, 319.
- 38 - KOGUT M.D., BRINEGAR C.H.
Addison's disease and diabete mellitus.
The J. of Ped. 1972, 2, 307.
- 39 - Mac KUSICK V.A.
Dysostose métaphysaire et modification du cheveu. Un nouveau syndrome à transmission autosomique récessive.
Presse Med. 1964, 72, 907.
- 40 - Mac KUSICK V.A., CROSSE H.E.
Ataxia telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia. Two genetic disorders of the immune mechanism in related Amish Sibships.
J. Amer. Med. As. 1966, 195, 739.
- 41 - Mac KUSICK V.A., ROSWELL and Col.
Dwarfism in the Amish : II Cartilage hair hypoplasia.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1964, 116, 285.
- 42 - LABRUNE B., MALLET R.
Diabète insulino dépendant et insuffisance surrénale chez l'enfant.
Journée parisienne de pédiatrie 1971 : 335.
- 43 - LAMY M., MAROTEAUX P.
Chondrodystrophie genotypique.
Paris 1961 Editeur : Expansion Scientifique Française.
- 44 - LINQUETTE M., FOSSATI P., DECOULX M., VERBEKEN-SOYEZ C., FOURLIN-NIE J.C.
L'insuffisance cortico-surrénale idiopathique et ses associations morbides à propos de 4 observations personnelles.
Rev. Franç. End. Clin. 1972, 1, 43.
- 45 - LOWRY R.B., WOOD B.J., BIRBECK J.A., PADWICK P.H.
Cartilage Hair Hypoplasia, a rare and recessive cause of dwarfism.
Clin. Pediat. 1970, 9, 44.
- 46 - LUX S.E., JOHNSTON R.B., AUGUST Ch. S., SAY B., FENCHASZADEH V.B., ROSEN F.S., Mac KUSICK V.A.
Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage - hair - hypoplasia.
New J. of England 1972, 29, 232.

- 47 - MALLET R., GERBEAUX J.
Diabète insulino dépendant et insuffisance surrénale lente chez l'enfant.
Rev. Prat. 1972, 11, 4118.
- 48 - MAROTEAUX P.
Maladies osseuses de l'enfant.
Editeur Flammarion. Paris.
- 49 - MAROTEAUX P., LAMY M.
Le diagnostic du nanisme chondrodystrophique chez le nouveau-né.
Arch. Franç. Ped. 1968, 25, 241.
- 50 - MARTIN Cl.
Ostéochondrodysplasies reconnaissables à la naissance.
Med. Infantile 1975, 1, 5.
- 51 - MOZZICONACCI P., BOISSE J., ATTAL C., PHAM-HUU-TRUNG, GUY-GRAND D.,
GRISCELLI C.
Hypoplasie du pancréas exocrine avec troubles hématologiques.
Arch. Franç. Ped. 1967, 24, 741.
- 52 - PFEIFFER R.A., MÜLLER K.M.
Un exemple de nanisme microcéphalique associé à des dysplasies multiples
et à un diabète sucré précoce.
J. Genet. Hum. 1974, 4, 323.
- 53 - ROSELLI, TERRES M., BARBOSA
Congenital hypoplasia of adrenal glands.
Pediatrics 1965, 1, 70.
- 54 - SAY B., TINAZTEPE B., TINAZTEPE K., KIRAN O.
Thymic dysplasia associated with dyschondroplasia in an infant.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 3, 240.
- 55 - Seminars in Roengtenology (Book)
1973, 2, Ed. Benjamin Felson M.D.
- 56 - SHARMA R.K., COLLIP Pl. J., THOMAS J.T., WADDANA HALLY, MADDAIAH
Abnormal glucose Metabolism in diastrophic dwarfism.
J.A.M.A. 1972, 9, 1175.
- 57 - SHEPPARD T.H., MOFFET B.C., FRY L.R.
A metabolism defect in glucose utilisation by achondroplasic cartilage.
Soc. Pediat. Res. 1968, 88, 21.
- 58 - SIMPSON S.L.
Addison's disease and diabete mellitus in three patients.
J. Clin. Endoc. 1949, 9, 403.

- 59 - SOUILLET G.
Vers une pathologie moléculaire du déficit immunitaire. A propos du déficit en adénosine désaminase et en nucléoside phosphorylase.
Pédiatrie 1975, 7, 746.
- 60 - SLANTON E.R., JONES H.W., MARBLE A.
Coexisting diabete mellitus and Addison's disease
Report of a case in 10 years old boy.
Arch. Intern. Med. 1954, 93, 911.
- 61 - STEELE R.W., BRITTON H.A., ANDERSON C.T., KINKER W.T.
Severe combined immunodeficiency with cartilage hair hypoplasia in vitro response to thymosin and attempted reconstitution.
Pediat. Res. 1976, 12, 1003.
- 62 - STIEHM R.E., FULGINITI V.A.
Immunodeficiency with short limbed dwarfism.
Immunologic disorders in infant and children (Book, 1973 p. 261 -
Ed. W.B.S. Company Ltd).
- 63 - STOLL C.
Syndrome de Schwachman.
Med. Inf. 1974, 1, 61.
- 64 - SUTCLIFFE J., STANLEY P.
Metaphyseal chondrodysplasia.
Book : Disease of Bones Editor H.J. Kaufman 19 p. 250.
- 65 - TURKINGTON R.N., LEOVITZ M.E.
Extraadrenal endocrine deficiencies in Addison's disease.
Amer. J. Med. 1967, 43, 499.
- 66 - TZAGOURNIS M., HAMWI G.J.
The prevalence of diabete mellitus in patient with Addison's disease.
Measurements of serum insulin levels.
Metabolism 1967, 16, 213.

